

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2023-4-70-55-62>

УДК 57.089:616-7; 616-089.23

МРНТИ 76.29.41

Оригинальная статья

Лечение остеоартроза коленных суставов на основе применения клеточных технологий

[Раймагамбетов Е.К.](#)¹, [Сагинов Б.Н.](#)², [Бәтпен А.Н.](#)³, [Огай В.Б.](#)⁴,
[Махметова М.Н.](#)⁵, [Сагинова Д.А.](#)⁶

¹ Заведующий отделением ортопедии № 5, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: 9992259@mail.ru

² PhD докторант, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: saginov_b@nscto.kz

³ Заместитель директора по научной работе и стратегии, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: batpen_a@nscto.kz

⁴ Управляющий директор по науке, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан. E-mail: ogay@biocenter.kz

⁵ PhD докторант, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: meruert1995@mail.ru

⁶ Руководитель центра прикладных научных исследований, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Астана, Казахстан. E-mail: saginova_d@nscto.kz

Резюме

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов и одной из основных причин болей в суставах и инвалидности. Традиционные методы лечения ОА коленных суставов демонстрируют незначительные клинические преимущества, а крайним вариантом лечения является эндопротезирование сустава. В настоящее время клеточная терапия перспективна для лечения остеоартроза коленных суставов и показала значимые результаты в исследованиях на животных и в клинических исследованиях на людях.

Цель исследования: изучить результаты лечения у пациентов с артрозом коленного сустава при применении стромально-сосудистой фракции жировой ткани и мезенхимально-стволовых клеток синовиальной оболочки

Методы. В исследование были включены 60 пациентов с ОА коленного сустава. Степень ОА коленного сустава оценивалась с использованием классификации Келлгрена-Лоуренса, в этом исследовании участвовали пациенты с ОА II-III степени. После артроскопического дебримента пациенты были разделены на 2 группы. Первой группе вводили стромально-сосудистую фракцию (СВФ) синовиальной оболочки, второй группе мезенхимально-стволовые клетки (МСК) жировой ткани. Максимальный клинический период наблюдения составил 12 месяцев.

Результаты. Оценка состояния суставов через 12 месяцев с использованием разных международных шкал показала, что в обеих опытных группах наблюдается значительное улучшение функционального состояния коленных суставов пациентов после лечения с использованием МСК и СВФ. Функциональные показатели коленных суставов по шкале WOMAC улучшились на 14,7 и 13,4, по шкале KOOS на 23,6 и 26,4 в группах СВФ и МСК соответственно. Болевой синдром регрессировал на 1,8 и 2,1 по шкале VAS в группах СВФ и МСК соответственно.

Выводы. Результаты обеих групп исследования показали, что имеется значительная разница между значениями WOMAC, VAS и KOOS до и после операции (8, 12 недель и 12 месяцев) в сравниваемых группах в сторону улучшения.

Ключевые слова: коленный сустав, остеоартроз, клеточные технологии, стромально-сосудистая фракция, мезенхимально-стволовые клетки.

Corresponding author: Meruyert Makhmetova, PhD student, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan.

Postal code: Z00P5Y4

Address: Kazakhstan, Astana, Abylai Khan Avenue, 15A

Phone: +7 701 167 5975

E-mail: meruert1995@mail.ru

J Trauma Ortho Kaz 2023;2023; 4 (70): 55-62

Received: 17-07-2023

Accepted: 28-08-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Остеоартроз коленного сустава является наиболее распространенным хроническим мультифакториальным заболеванием суставов, которым в основном страдают люди в возрасте 60 лет и старше [1]. Около 250 миллионов человек во всём мире страдают ОА коленного сустава, при этом заболеваемость значительно возросла за десятилетие из-за более высокой распространенности бессимптомных случаев, а также ожирения и других факторов риска [2]. По данным GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, ОА коленного сустава является основной причиной бремени остеoarтроза во всем мире и оценивается примерно в 85% [3]. ОА является одной из ведущих причин увеличения глобальной продолжительности жизни с инвалидностью [4]. Это воспалительное заболевание включает структурные изменения суставного хряща, субхондральной кости, жирового тела Гоффа, синовиальной оболочки, связок и мышц, поэтому характеризуется не только механической дегенерацией суставного хряща, но и сопутствующими структурно-функциональными изменениями всего сустава, включая мениск и связочный аппарат [5]. Дегенеративные изменения в хряще принято считать начальным этапом развития заболевания.

В настоящее время, существующие методы лечения, в основном являются симптоматическими, включая операцию эндопротезирование коленных

Материалы и методы

Все участники исследования добровольно предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании, прежде чем участвовать в каких-либо исследовательских процедурах. Исследование было рассмотрено и одобрено Локальной этической комиссией Национального научного центра травматологии и ортопедии имени академика Н.Батпенова (ННЦТО) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и руководством надлежащей клинической практики (ICH-GCP).

Было проведено одноцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование фазы

суставов, которая восстанавливает не сам сустав, а его функцию за счет замены суставных концов коленного сустава на металлический протез [6].

В последнее время все большее внимание привлекает применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) или стволовых клеток жировой ткани (СВФ), которые стали многообещающими кандидатами с большим лечебным потенциалом в регенеративной медицине из-за их способности дифференцироваться во множество типов тканей и самообновляться [7]. МСК были обнаружены во многих тканях, включая костный мозг, пуповинную кровь, кожу, мышцы, надкостницу, синовиальную оболочку и жировую ткань [8]. В последнее время нативные клетки жировой ткани привлекают большое внимание из-за их обилия в организме, легкости доступа и регенеративных способностей. Стволовые клетки жировой ткани, стромально-васкулярные фракции (СВФ) и микроинизированные/микрофрагментированные стромально-васкулярные фракции жировой ткани являются одними из наиболее часто встречающихся клеточных вмешательств.

Цель данного исследования заключалась в изучении результатов лечения у пациентов с артрозом коленного сустава при применении стромально-сосудистой фракции жировой ткани и мезенхимально-стволовых клеток синовиальной оболочки.

1-2. В это исследование были включены 60 пациентов с ОА коленного сустава, получавших стационарное лечение в период с сентября 2021 года по сентябрь 2022 года. Максимальный клинический период наблюдения составил 12 месяцев. Степень ОА коленного сустава оценивалась с использованием классификации Келлгрена-Лоуренса, в этом исследовании участвовали пациенты с ОА II-III степени. Набор пациентов с остеoarтрозом коленного сустава проводился с учетом критериев включения и исключения (таблица 1). Отбор и лечение пациентов проводились врачами Национального научного центра травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпенова (ННЦТО).

Таблица 1 - Критерии для включения пациентов в клиническое исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Пациенты с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленного сустава (гонартроз II-III ст.) от 45 до 65 лет. Коленный сустав пациентов устойчивый и без значительных деформаций.	Критериями исключения являлись прогрессирующий остеoarтроз (Шкала Келлгрена-Лоуренса >III), воспалительный артрит с тяжелой степенью деформации, синовит, пателлофеморальная нестабильность, злоупотребление наркотиками, алкоголем, психологические проблемы у пациентов.

Для отбора пациентов в клиническом исследовании было проведено анкетирование для оценки состояния функциональности колена пациента по шкале Knee Society Scoring System (KSS) [9].

Для установки диагноза все пациенты проходили инструментальное исследование, включающее рентгенографию коленного сустава в 2-х проекциях, а также МРТ коленного сустава (рисунок 1).

На рентгенограммах коленного сустава в двух проекциях изучались вторичные изменения костной ткани: изменение оси конечности, склероз субхондральной кости, формирование костных остеофитов, сужение суставной щели, наличие дополнительных включений в проекции полости

сустава и др. Таким образом устанавливалась рентгенологическая стадия заболевания. Перед операцией всем пациентам проводилась МРТ с использованием МРТ-системы мощностью 1,5 Тесла. Оценка МРТ проводилась врачом-рентгенологом и двумя врачами ортопедами. По снимкам определяли поражение костного мозга, наличие поражения хрящей, остеофитов, синовита.



Рисунок 1 - Снимки МРТ двух пациентов с остеоартрозом 2 степени

Все пациенты случайно были разделены на две группы исследования, в зависимости от проводимого метода лечения. Всем пациентам на первом этапе был проведен артроскопический дебридмент сустава, различия заключаются в реабилитационном периоде:

1. Группа «СВФ» (30 человек) – всем пациентам был проведен традиционный метод лечения – артроскопический дебридмент сустава, в реабилитационном периоде однократное введение СВФ жировой ткани.

2. Группа «МСК» (30 человек) – первым этапом производился артроскопический дебридмент сустава (традиционный метод лечения), вторым этапом проведена однократная внутрисуставная инъекция МСК в полость поврежденного коленного сустава.

Хирургические процедуры. После клинического и радиологического обследования, пациентам обеих групп была выполнена артроскопия коленного сустава для измерения позиций, размеров и глубины хрящевых дефектов, а также для выявления аномалий менисков и связок.

Пациентам был произведен артроскопический экономный дебридмент коленного сустава, включающий удаление нестабильных элементов сустава (поврежденные мениски, элементы передней крестообразной связки, хондромные тела, свободные края дефектов хряща), резекцию жирового тела при его гиперплазии, рассечение или иссечение утолщенных, склерозированных синовиальных складок [10].

Дебридмент сустава выполнялся выкусывателями, рашпилями, ротационным ножом – артрошейвером. Перед выполнением обильного лаважа сустава производилась обработка тканей при помощи системы VAPR в режиме вапоризация-коагуляция. Система позволяет произвести не только удаление мягкотканых участков сустава, но и добиться качественного гемостаза. Обработке подлежали красно-красная зона менисков после их резекции, участки рассеченных синовиальных складок, жировое тело после его резекции. Заканчивалась артроскопия обильным промыванием сустава стерильным

физиологическим раствором в объеме не менее 5 литров и дренированием сустава.

Группе СВФ (30 человек) вторым этапом была проведена однократная внутрисуставная инъекция СВФ.

Через 1 месяц после артроскопии пациенты были приглашены повторно на контрольный осмотр, после опроса, физикального осмотра, пациенты были госпитализированы для проведения процедуры внутрисуставного введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани. После проведения местной инфильтративной анестезии производился забор липоасpirата с последующим его двойным центрифугированием. Далее выделенная жировая фракция, смешанная с плазмой, обогащенной тромбоцитами вводилась в полость поврежденного коленного сустава посредством внутрисуставной инъекции.

В группе МСК (30 человек) – во время артроскопии коленного сустава была проведена биопсия синовиальной оболочки коленного сустава. Образцы синовиальной оболочки пациентов передавались в РГП «Национальный центр биотехнологии» МЗ РК (НЦБ) в специальной транспортировочной среде (рисунок 2) для выделения и культивирования аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Выделенные МСК синовиальной оболочки пациентов были размножены в безсывороточной среде MSC NutriStem® XF (Biological Industries, Израиль) до 2×10^7 клеток. Иммуноцитохимический анализ показал, что МСК выделенные из синовиальной оболочки пациентов экспрессируют специфические маркеры CD73, CD90 и CD105. После проведения контроля качества (анализы на контаминации бактериями, дрожжами, грибами и микоплазмой) суспензию МСК 2×10^7 клеток/2 мл переносили в стерильный пенициллиновый флакон (рисунок 3) и доставляли в специальном транспортировочном контейнере при 2-8°C из НЦБ отделение ННЦТО.



Рисунок 2 - Транспортировочная среда для биопсии синовиальной оболочки

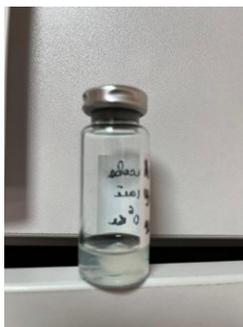


Рисунок 3 - Пенициллиновый флакон с мезенхимальными стволовыми клетками

После культивации клеток и достижения ими терапевтически значимой дозы (2×10^7) пациенты были приглашены повторно на контрольный осмотр.

После проведения клинического обследования вторым этапом было проведено внутрисуставное введение МСК в полость пораженного сустава (рисунок 4).

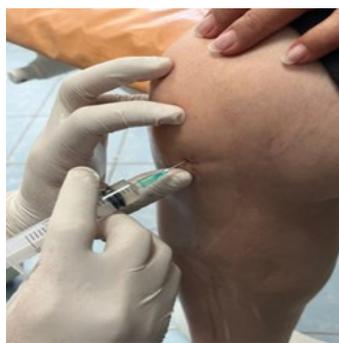


Рисунок 4 - Внутрисуставное введение мезенхимальных стволовых клеток

Оценка исходного функционального состояния суставов и результатов лечения в обеих группах проводилась при помощи шкал KOOS (Knee injury and osteoarthritis outcome score) и WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), болевой синдром оценивался по шкале ВАШ. Оценка по шкале WOMAC разработана для оценки результатов лечения разных заболеваний коленного сустава. Оценка состояния производилась в баллах, с максимальной суммой в 95 баллов. Болевой синдром в коленном суставе оценивался при помощи 10-балльной шкалы VAS до и после операции. Оценка по шкале KOOS разработана для оценки функционального состояния коленного сустава. Оценка состояния производилась в баллах, с максимальной суммой в 168 баллов.

Период наблюдения составил 8, 12 недель и 12 месяцев.

Результаты

Для проведения клинического исследования были привлечены пациенты женского пола ($n = 39$) и пациенты мужского пола ($n = 21$). Возраст пациентов варьировал от 45 до 64 лет. Средний возраст пациентов составлял $54,7 \pm 2,3$ года. В исследовании участвовали пациенты с двусторонним остеоартрозом коленных суставов - 17 пациентов (28,33%), с односторонним остеоартрозом - 43 пациента (71,66%). Из 60 пациентов в 83,33% случаев, или у 50 больных, верифицирована 2 степень остеоартроза, в 16,66% случаев, или у 10 больных - 3 степень остеоартроза. Среди 60 пациентов у 7 больных или в 11,66% случаев отмечалась контрактура сустава.

Среди 60 пациентов не отмечалось повышения температуры тела ни в период до операции, ни в раннем постоперационном периоде.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения SPSS версии 22.0 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс). Исходные характеристики были суммированы как частоты и проценты для категориальных переменных и как среднее значение \pm стандартное отклонение для непрерывных переменных. Для сравнения различий между зависимыми группами до и после операции использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения результатов между группами SVF и МСК использовался критерий Манна - Уитни. Групповые сравнения по категориальным переменным выполняются с использованием критерия хи-квадрат. Значение вероятности $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Никаких осложнений, связанных с забором жировой ткани, не наблюдалось. Других побочных эффектов, включая инфекцию, тромбоз, плохое заживление ран или аллергию, связанных с введением клеток SVF, не наблюдалось. ЭКГ, анализы крови (функция почек, печени) у каждого пациента оставались нормальными на протяжении всего периода наблюдения.

Результаты анализа состояния суставов до и после операции представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Оценка состояния коленного сустава пациентов

Шкала оценки	WOMAC			VAS			KOOS		
	SVF	МСК	Сравнение	SVF	МСК	Сравнение	SVF	МСК	Сравнение
До операции	42,2±2,6	40,2±2,6	p >0,05	5,9±0,5	6,0±0,5	p >0,05	83,2±4,2	84,5±4,0	p >0,05
После операции (8 недель)	35,1±2,4	36,7±2,2	p >0,05	5,0±0,5	5,3±0,8	p >0,05	68,8±3,2	68,1±3,3	p >0,05
После операции (12 недель)	29,4±2,2	29,1±2,2	p >0,05	4,8±0,7	4,6±0,8	p >0,05	64,8±3,2	65,4±3,3	p >0,05
После операции (12 месяцев)	27,5±2,5	26,8±2,7	p >0,05	4,1±0,5	3,9±0,5	p >0,05	59,6±3,2	58,1±3,3	p >0,05
p*	p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05	
p**	p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05	
p***	p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05		p <0,05	p <0,05	
*сравнение до лечения и через 8 недель после операции									
**сравнение до лечения и через 12 недель после операции									
***сравнение до лечения и через 12 месяцев после операции									

Оценка состояния суставов с использованием разных международных шкал показала, что в обеих опытных группах наблюдается значительное статистически значимое улучшение функционального состояния коленных суставов пациентов после лечения

Клинический пример

Пациентка С., 48 лет. Поступила в отделение для оперативного лечения с диагнозом: «Повреждение медиального мениска правого коленного сустава. Остеоартроз правого коленного сустава 2 ст.».

Госпитализирована в плановом порядке с жалобами на боли в области правого коленного сустава, нарушение функции правого коленного сустава.

Со слов пациентки травма уличная, в результате падения на область правого коленного сустава в 2017 г. Амбулаторное лечение без положительного эффекта. Была консультирована травматологом-ортопедом – рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Болезнь Боткина, туберкулез, вен. заболевания отрицает. На "Д" учете у специалистов не состоит. Общее состояние пациентки при поступлении было удовлетворительным. Из локального статуса: Ходит самостоятельно, прихрамывает на правую нижнюю конечность. При осмотре области правого коленного сустава: контуры правильные, сустав в положении полного разгибания. Движения в правом

с использованием МСК и СВФ после артроскопического дебридмента сустава (p<0,05). Однако при оценке результатов лечения между группами МСК и СВФ статистически значимой разницы не наблюдалось.

коленном суставе в полном объеме. Симптомы боковой нестабильности коленного сустава отрицательны, стрессовые тесты на повреждение медиального мениска - положительные, на повреждение наружного мениска - отрицательные. В верхнем завороте флюктуации нет, положительные тесты переднезадней нестабильности коленного сустава (выдвижной ящик, Лахмана). По клиническим анализам без особенностей. В дистальных отделах конечности нейроциркуляторных нарушений не наблюдалось. Оценка состояния коленного сустава по шкалам KOOS и WOMAC составила 79 и 44 баллов соответственно. Болевой синдром по шкале ВАШ составил 7 баллов. Пациентка была обследована амбулаторно и подготовлена к оперативному лечению. После чего первым этапом был проведен артроскопический дебридмент сустава и резекция медиального мениска. Интраоперационно был установлен локальный дефект хряща (рисунок 5).

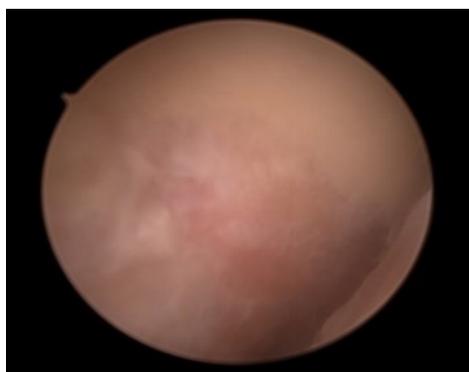


Рисунок 5 - Локальный дефект хряща пациентки С, интраоперационный снимок

Послеоперационный период протекал без особенностей. После проведения первого этапа реабилитации (криотерапия на область

оперированного сустава) пациентка была выписана на дальнейшее амбулаторное лечение.

Через месяц после оперативного лечения пациентка была приглашена на контрольный осмотр. Далее пациентка была госпитализирована повторно для проведения процедуры СВФ.

Через 12 месяцев после операции пациентка направлена на МРТ повторно (рисунок 6). После

контрольного осмотра, опроса, физикального осмотра у данной пациентки отмечается улучшение по шкалам ВАШ, KOOS и WOMAC, 4, 55, 34 баллов соответственно.

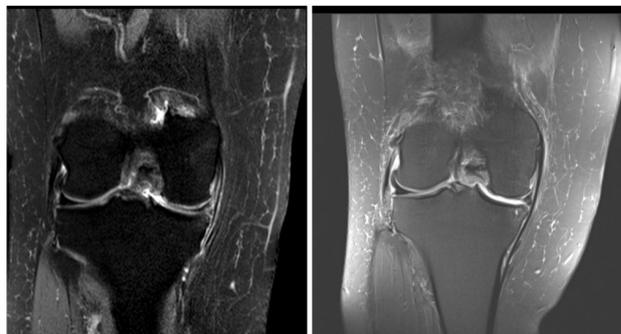


Рисунок 6 - МРТ пациентки С. до (А) и после операции и проведения SVF-терапии (В)

Обсуждение

Остеоартрозы обычно характеризуются разрушением суставного хряща и подлежащей субхондральной кости, вызванные травмами или заболеваниями. Поэтому восстановление остеохондральных дефектов является главной целью регенеративной медицины, поскольку поврежденный хрящ не может спонтанно самовосстановиться. Поэтому вопросы восстановления хряща продолжают оставаться актуальными.

В исследовании отработаны методы лечения остеоартроза коленного сустава посредством применения клеточных технологий для адекватного сравнения результатов лечения с традиционными методами лечения.

Был проведен набор в две группы пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Обе группы пациентов – опытные, в которых были применены методы лечения на основе применения клеточных технологий, в которых традиционная артроскопическая техника была дополнена внутрисуставным введением МСК и СВФ соответственно. Сообщалось о благоприятных клинических результатах клеточной терапии СВФ при ОА коленного сустава [11-13]. СВФ имеют свойства, аналогичные свойствам МСК, но для МСК требуется несколько недель для выделения, культивирования и амплификации в специализированных лабораториях. Напротив, клетки СВФ не культивируются, их можно собрать, подготовить и повторно ввести за одну процедуру. Подобно МСК, клетки СВФ включают клетки с мультилинейным потенциалом, могут быть легко выделены в больших количествах из аутологичных жировых тканей и могут использоваться без культивирования [14,15]. В нескольких исследованиях сообщалось об использовании только аутологичных клеток СВФ для лечения ОА коленного сустава [16-18]. Например, ряд ученых показали, что внутрисуставная инъекция клеток СВФ является безопасной и

Выводы

Наше клиническое исследование показало, что терапия с использованием SVF и МСК является безопасной клинической процедурой при ОА коленного сустава у человека. При применении SVF и МСК клеток отмечается их терапевтическая и функциональная

клинически эффективной стратегией улучшения качества жизни; однако детальные клинические оценки в их клиническом исследовании не проводились [17]. Фодор и др. обнаружили, что аутологичные клетки СВФ безопасны и являются новым потенциальным методом лечения боли у пациентов с ОА коленного сустава; однако размер их выборки был небольшим [18].

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, в этом исследовании сравнивались только две группы и не была включена контрольная группа, перенесшая другие внутрисуставные вмешательства. Кроме того, предполагаемый размер выборки был рассчитан с разными размерами дефектов. Связь между клетками СВФ и другими внутрисуставными вмешательствами должна быть изучена в будущих исследованиях с большим размером выборки.

Во-вторых, клинические и визуализирующие оценки проводились только до операции и через 8-12 недель и 12 месяцев после внутрисуставной инъекции клеток СВФ. Необходимо долгосрочное исследование клинических и структурных изменений. В-третьих, некоторые клинические оценки являются субъективными данными.

В исследование не включены данные МРТ, так как в настоящее время нет количественной достоверной оценки изображений. Объективные данные следует использовать для оценки клинических результатов и визуализации в будущих исследованиях. С другой стороны, также верно и то, что в настоящее время не существует метода объективной количественной оценки анализа изображений при ОА коленного сустава и другими внутрисуставными вмешательствами должна быть изучена в будущих исследованиях с большим размером выборки.

эффективность. Результаты обеих групп исследования показали, что имеется значительная разница между значениями WOMAC, VAS и KOOS до и после операции (8, 12 недель и 12 месяцев) в сравниваемых группах в сторону улучшения ($p < 0,05$).

С точки зрения общественного здравоохранения, если мы сможем поставить точный диагноз на ранней стадии всем пациентам с ОА коленного сустава и обеспечить безопасную и эффективную терапию, способствующую регенерации хряща, мы сможем контролировать или обратить вспять дегенерацию хряща и полностью изменить эпидемиологию заболевания. Мы надеемся, что дальнейшее наше исследование внесет значительный вклад в достижение этой цели.

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. Данное исследование проводилось в рамках научно-технической

программы программно-целевого финансирования Министерства здравоохранения Республики Казахстан (№BR11065157).

Вклад авторов. Концептуализация – Е.Р., В.О., А.Б.; методология – Д.С., Б.С.; проверка – Е.Р., Д.С.; формальный анализ – Е.Р., В.О., А.Б.; написание (оригинальная черновая подготовка) – Б.С., Д.С., М.М.; написание (обзор и редактирование) – М.М. Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи.

Литература

- Zhang Y, Jordan J.M. *Epidemiology of Osteoarthritis. Clin Geriatr Med.* 2010; 26(3): 355–369. [[Crossref](#)]
- Carlson A.K, Rawle R.A., Wallace C.W, Brooks E.G. et al. *Characterization of synovial fluid metabolomic phenotypes of cartilage morphological changes associated with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartil.* 2019; 27(8): 1174–1184. [[Crossref](#)]
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet.* 2016; 388(10063): 1545–1602. [[Crossref](#)]
- Mabey T, Honsawek S. *Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. World J Orthop.* 2015; 6(1): 95–105. [[Crossref](#)]
- Nelson A.E. *Osteoarthritis year in review 2017: Clinical. Osteoarthritis Cartil.* 2018; 26: 319–325. [[Crossref](#)]
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz R.W, Abramson S. et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartil.* 2010; 18(4): 476–499. [[Crossref](#)]
- Jo C.H., Lee Y.G., Shin W.H., Kim H. et al. *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(5): 1254–1266. [[Crossref](#)]
- Richardson S.M., Kalamegam G., Pushparaj P.N., Matta C. et al. *Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. Methods.* 2016; 99: 69–80. [[Crossref](#)]
- Иржанский А.А., Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. Валидация и культурная адаптация шкал оценки исходов заболеваний, поврежденных и результатов лечения коленного сустава WOMAc, KSS и FJS-12 // *Травматология и ортопедия России.* - 2018. - Т. 24. - №2. - С. 70-79. [[Crossref](#)]
- Irzhanskii A.A., Kuliaba T.A., Kornilov N.N. *Validatsiia i kul'turnaia adaptatsiia shkal otsenki iskhodov zabolevanii, povrezhdenni i rezul'tatov lecheniia kolennogo sustava WOMAc, KSS i FJS-12 (Validation and cultural adaptation of the WOMAc, KSS and FJS-12 knee disease, injury and treatment outcome scales) [in Russian]. Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2018; 24(2): 70-79. [[Crossref](#)]
- Бекарисов О.С., Раймагамбетов Е.К., Балбосынов Б.Е., Корганбекова Г.С. и др. *Внедрение инновационных тканеинженерных технологий в медицинскую практику для восстановления поврежденных суставов // Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan.* - 2022. - Т. 61. - №1. - С. 32-37. [[Crossref](#)]
- Bekarisov O.S., Raimagambetov E.K., Balbosynov B.E., Korganbekova G.S. i dr. *Vnedrenie innovatsionnykh tkaneinzhenernykh tekhnologii v meditsinskuiu praktiku dlia vosstanovleniia povrezhdennykh sustavov (Introduction of innovative tissue engineering technologies into medical practice for the restoration of damaged joints) [in Russian]. Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan.* 2022; 61(1): 32-37. [[Crossref](#)]
- Pers Y-M., Rackwitz L., Ferreira R., Pullig O. 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(7): 847–856. [[Crossref](#)]
- Russo A., Condello V., Madonna V., Guerriero M. et al. *Autologous and micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis. J Exp Orthop.* 2017; 4(1): 33. [[Crossref](#)]
- Hudetz D., Borić I., Rod E., Jeleč Ž. et al. *The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis. Genes (Basel).* 2017; 8(10): 270. [[Crossref](#)]
- De Ugarte D.A., Morizono K., Elbarbary A., Alfonso Z. et al. *Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. Cells Tissues Organs.* 2003; 174(3): 101–109. [[Crossref](#)]
- Feng Z., Ting J., Alfonso Z., Strem B.M. et al. *Fresh and cryopreserved, uncultured adipose tissue-derived stem and regenerative cells ameliorate ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(12): 3874–3884. [[Crossref](#)]
- Tsubosaka M., Matsumoto T., Sobajima S., Matsushita T. et al. *The influence of adipose-derived stromal vascular fraction cells on the treatment of knee osteoarthritis. BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 207. [[Crossref](#)]
- Michalek J., Moster R., Lukac L., Proefrock K. et al. *WITHDRAWN: autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells application in patients with osteoarthritis. Cell Transplant.* 2015. [[Crossref](#)]
- Fodor P.B., Paulseth S.G. *Adipose derived stromal Cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint. Aesthetic Surg J.* 2016; 36(2): 229–236. [[Crossref](#)]

Жасушалық технологияны қолдану негізінде тізе остеоартрозын емдеу

Раймагамбетов Е.К.¹, Сагинов Б.Н.², Батпен А.Н.³, Огай В.Б.⁴,
Махметова М.Н.⁵, Сагинова Д.А.⁶

¹ №5 ортопедия бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: 9992259@mail.ru

² Астана медицина университетінің PhD докторанты, Астана, Қазақстан. E-mail: saginov_b@nscto.kz

³ Директордың ғылыми жұмыс және стратегия жөніндегі орынбасары, Академик Н.Ж. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: batpen_a@nscto.kz

⁴ Ғылым жөніндегі басқарушы директор, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: ogay@biocenter.kz

⁵ Астана медицина университетінің PhD докторанты, Астана, Қазақстан. E-mail: meruert1995@mail.ru

⁶ Ғылыми қолданбалы зерттеулер орталығының жетекшісі, Академик Н.Ж. Батпенов атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: saginova_d@nscto.kz

Түйіндеме

Остеоартроз (ОА) - ең көп таралған созылмалы буын ауруы және буын ауруы мен мүгедектіктің негізгі себептерінің бірі. Тізе остеоартрозын емдеудің дәстүрлі әдістері шамалы клиникалық артықшылықтарды көрсетеді, ал емдеудің соңғы нұсқасы-буындарды эндопротездеу. Қазіргі уақытта жасушалық терапия тізе остеоартрозын емдеудегі жаңа тәсіл және жануарларды зерттеудемен адамдардағы клиникалық зерттеулерде маңызды нәтижелер көрсетті.

Зерттеудің мақсаты: майлы тіндердің стромальды-тамырлы фракциясын және синовиальды мембрананың мезенхималық дің жасушаларын қолдану кезінде тізе остеоартрозы бар науқастарда емдеу нәтижелерін зерттеу.

Әдістері. Зерттеуге тізе остеоартрозымен ауыратын 60 науқас қатысты. Тізе остеоартрозының дәрежесі Келлгрэн-Лоуренс классификациясының көмегімен бағаланды, бұл зерттеуге II-III дәрежелі остеоартрозбен ауыратын науқастар қатысты. Артроскопиялық дебрименттен кейін науқастар 2 топқа бөлінді. Бірінші топқа синовиальды мембрананың стромальды-тамырлы фракциясы (СТФ), екінші топқа май тіннің мезенхималық дің жасушалары (МДЖ) енгізілді. Бақылаудың минималды клиникалық және рентгендік кезеңі 12 айды құрады.

Нәтижесі. Әр түрлі халықаралық шкаларды қолдана отырып, 12 айдан кейін бірлескен жағдайды бағалау екі тәжірибелі топта да МДЖ және СТФ көмегімен емдеуден кейін қатысушылардың тізе буындарының функционалдық жағдайының айтарлықтай жақсарғанын көрсетті. WOMAC шкаласы бойынша тізе буындарының функционалдық көрсеткіштері сәйкесінше СТФ және МДЖ топтарында 14,7 және 13,4, KOOS шкаласы бойынша 23,6 және 26,4 жақсарды. Ауырсыну синдромы сәйкесінше СТФ және МДЖ топтарында VAS шкаласы бойынша 1,8 және 2,1 регрессияға ұшырады.

Қорытынды. Зерттеудің екі тобының нәтижелері салыстырылған топтарда отаға дейін және одан кейінгі (8, 12 апта және 12 ай) WOMAC, VAS және KOOS мәндері арасында айтарлықтай айырмашылық бар екенін көрсетті.

Түйін сөздер: тізе буыны, остеоартроз, жасушалық технологиялар, стромальды-тамыр фракциясы, мезенхималық дің жасушалары.

Treatment of Knee Osteoarthritis Based on the Application of Cell Technologies

[Yerik Raimagambetov](#)¹, [Bakhtiyar Saginov](#)², [Arman Batpen](#)³, [Vyacheslav Ogay](#)⁴,
[Meruyert Makhmetova](#)⁵, [Dina Saginova](#)⁶

¹ Head of the Department of Orthopedics No5, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: 9992259@mail.ru

² PhD student of the Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: saginov_b@nscto.kz

³ Deputy Director of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: batpen_a@nscto.kz

⁴ Managing director for science, National Center of Biotechnology, Astana, Kazakhstan. E-mail: ogay@biocenter.kz

⁵ PhD student of the Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: meruert1995@mail.ru

⁶ Head of the Applied Research Center, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Astana, Kazakhstan. E-mail: saginova_d@nscto.kz

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic disease of joint and a major cause of joint pain and disability. Traditional therapies for knee osteoarthritis show little clinical benefit, and the terminal treatment option is joint replacement. Currently, cell therapy is prospective for the treatment of knee osteoarthritis and has shown significant results in animal studies and human clinical trials.

The aim: to investigate the treatment results in patients with knee osteoarthritis using adipose tissue stromal-vascular fraction and synovial mesenchymal stem cells.

Methods. 60 patients with knee osteoarthritis were included in the study. The stage of knee osteoarthritis was assessed using the Kellgren-Lawrence classification, and patients with stage II-III of osteoarthritis were included in this study. After arthroscopic debridement, patients were divided into 2 groups. The first group was injected with the stromal-vascular fraction (SVF) of synovial membrane, and the second group was injected with adipose tissue mesenchymal stem cells (SVF). The minimum clinical and radiologic follow-up period was 12 months.

Results. The assessment of the joints condition after 12 months using different scales showed that in both experimental groups there was a significant improvement of the functional status of the knee of the patients after treatment with MSC and SVF. Functional indicators of knee joints on the WOMAC scale improved by 14.7 and 13.4, on the KOOS scale by 23.6 and 26.4 in the SVF and MSC groups, respectively. Pain syndrome regressed by 1.8 and 2.1 on the VAS scale in the SVF and MSC groups, respectively.

Conclusion. The results of both study groups showed that there is a significant difference between WOMAC, VAS and KOOS values before and after surgery (8, 12 weeks and 12 months) in the compared groups towards improvement.

Keywords: knee joint, osteoarthritis, cell technology, stromal-vascular fraction, mesenchymal stem cells.