

Клеточные технологии в лечении остеоартроза тазобедренного сустава: обзор зарегистрированных клинических испытаний

А.М. Сарана^{2,4}, А.Б. Крассий³, А.С. Голота¹, Т.А. Камилова¹, С.Г. Щербак^{1,2}

¹ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

⁴ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга

Cell technologies in the treatment of hip osteoarthritis

A. Sarana^{2,4}, A. Krassii³, A. Golota¹, T. Kamilova¹, S. Shcherbak^{1,2}

¹ City Hospital N 40, Kurortny District, St. Petersburg

² St. Petersburg State University

³ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg

⁴ Health Committee of the Administration of St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Проведен анализ пяти зарегистрированных в международном регистре *ClinicalTrials.gov* клинических исследований, посвященных применению клеточных технологий в лечении остеоартроза тазобедренного сустава. К настоящему времени лишь одно исследование закончено, а результаты его опубликованы. Констатируется, что использование клеточных технологий для лечения остеоартроза тазобедренного сустава находится в стадии пилотного клинического эксперимента и пока не может быть предметом трансляции в клиническую практику. В то же время есть основания ожидать, что в ближайшие годы возможно продвижение вперед, на что указывают продолжающиеся четыре активные клинические испытания, на 01 марта 2020 г. уже ведущие запись пациентов или готовящиеся ее начать.

Ключевые слова: аутологичные мезенхимальные стволовые клетки, клеточные технологии, клинические испытания, остеоартроз тазобедренного сустава, коксартроз

Summary

The article is dedicated to the current state and prospects of cell technologies in the treatment of hip osteoarthritis. The material is based on the analysis of clinical trials on this topic submitted to international registry *ClinicalTrials.gov*. It has been founded 5 clinical trials relevant to the theme. Only one of these trials was completed with the results published. It has been stated that the use of cell technologies for the treatment of hip osteoarthritis is still in the stage of a pilot clinical experiment. Thus, it can not yet be the subject of any translation into common clinical practice. At the same time, there is a reason to expect in the upcoming years a serious progress in this direction. This is indicated by the fact that, as of March 1, 2020, the *ClinicalTrials.gov* registry lists 4 active clinical trials in which the usage of cell technologies in the treatment of hip osteoarthritis is tested. Some of these trials have been already recruiting patients or are ready to begin the recruitment.

Keywords: autologous mesenchymal stem cells, cell technologies, clinical trials, hip osteoarthritis, coxarthrosis

Введение

Остеоартроз тазобедренного сустава — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний. По данным *Центров контроля болезней и профилактики США* (подразделение Министерства здравоохранения США), риск американцев заболеть остеоартрозом тазобедренного сустава в течение жизни составляет 18,5% для мужчин и 28,6% для женщин. При этом общепризнанного протокола для лечения данной нозологической формы нет [1]. В Российской Федерации, как и в ряде других стран, отсутствует единый регистр лечения больных различными вариантами артроза тазобедренного сустава, что делает невозможным составление единой картины эпидемиологии данного заболевания на территории этих стран [2]. По данным из некоторых регионов России, в общей структуре суставной патологии коксартроз (наиболее частая и тяжелая форма остеоартроза тазобедренных суставов) занимает первое место по распространенности [3] и срокам утраты трудоспособности [4].

Цель лечения остеоартроза тазобедренного сустава — уменьшение боли и увеличение диапазона движений, а также улучшение качества жизни пациентов [5]. Первым шагом в процессе лечения остеоартроза является консервативное лечение, которое включает в себя курс противовоспалительных средств, таких как НПВП, и физиотерапию для укрепления мышц, окружающих пораженный сустав. В случае неудачи возможны внутрисуставное введение кортикостероидов или инъекции гиалуроновой кислоты, однако доказано, что они лишь замедляют прогрессирование. Оперативные методы лечения, такие как хондропластика или микротрещины, неэффективны, артропластика тазобедренного сустава может быть преждевременной в случаях раннего начала остеоартроза и используется в крайнем случае. Поскольку способность к регенерации суставного хряща ограничена вследствие низкой васкуляризации и низкой митотической активности хондроцитов, для успешной регенерации требуются репаративные стимулы путем доставки стволовых клеток или ростовых факторов.

Цель

Цель настоящей публикации — представить краткий обзор зарегистрированных клинических испытаний в области использования клеточных технологий в лечении остеоартроза тазобедренного сустава.

Материалы и методы исследования

Для выявления перспективных методов лечения остеоартроза тазобедренного сустава с помощью клеточных технологий мы обратились к конкретному

анализу *клинических испытаний*. Методически данная работа была организована следующим образом. Поиск исследований по интересующей тематике проводился в международном регистре клинических испытаний *ClinicalTrials.gov*, в котором регистрируются клинические исследования ученых из 220 стран. Данный регистр является наиболее авторитетным с достаточно строгими требованиями к дизайну регистрируемых испытаний. Для поиска пертинентных теме испытаний использовалась композиционная модальность «Advanced Search». В окно «Conditions» вводили *MeSH*-термин «Osteoarthritis, Hip», в окно «Interventions» — *MeSH*-термин «Stem Cells». В результате по состоянию на 15 мая 2021 г. найдено 7 пертинентных поисковому запросу клинических испытаний. Затем, используя уникальный номер клинического испытания в регистре *ClinicalTrials.gov*, отыскивали ассоциированные с этим номером научно-медицинские публикации в международных базах данных *Medline* [6] и *Google Scholar* [7].

Результаты

Клиническое испытание «Outcomes Data of Bone Marrow Stem Cells to Treat Hip and Knee Osteoarthritis» (регистрационный номер **NCT01601951**), зарегистрированное в мае 2012 г. и законченное в марте 2014 г. [8], не имеет опубликованных результатов и поэтому далее не рассматривается.

При непосредственном изучении текста официального протокола клинического испытания **NCT03067870** [9] выяснилось, что в данном исследовании планируется изучать: (1) клеточную терапию ревматоидного артрита, *не* остеоартроза, и (2) без отдельной фокусировки на тазобедренном суставе. В связи с этим данное клиническое испытание также далее не анализируется.

Ниже представлен анализ *пяти* оставшихся клинических испытаний, посвященных лечению остеоартроза тазобедренного сустава с использованием клеточных технологий. Представление дается в хронологическом порядке регистрации клинических испытаний.

Клиническое испытание «Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Osteoarthritis of Hip Joint» (регистрационный номер **NCT01499056**) [10]. Протокол зарегистрирован в декабре 2011 г. Группа исследователей Центра клеточной терапии *Royan Institute* (Тегеран, Иран) изучала безопасность и терапевтическую эффективность использования аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения больных с тяжелой формой остеоартроза тазобедренного сустава, потенциальных кандидатов на тотальное эндопротезирование. С этой целью культура вышеуказанных стволовых клеток вводилась интраартикулярно под рентгенологическим контролем. Рабочая гипотеза:

интраартикулярная инъекция стволовых клеток усилит анаболический вектор метаболизма внутрисуставного хряща, что приведет к уменьшению болевого синдрома и повышению функционального статуса сустава. Дизайн: однокрупное (5 больных) проспективное открытое интервенционное исследование в фазе 1, по сути, пилотный проект. Первичные конечные точки: степень отека сустава и нарушения его функций через 2 мес, общие и местные аллергические реакции в течение первой недели после интервенции. Вторичные конечные точки: выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, функциональная динамика в соответствии со шкалами WOMAC и Harris, величина субхондрального отека костной ткани и толщина хряща по данным МРТ через 2 мес после интервенции в сравнении с исходными показателями. Общая продолжительность динамического наблюдения за испытуемыми 30 мес. Результаты опубликованы в июне 2015 г. [11]. Прежде всего авторы отмечают отсутствие каких-либо серьезных побочных реакций на введение стволовых клеток как в ближайшем, так и в более отдаленном периоде постинтервенционного наблюдения. Повысилась мобильность испытуемых: через 6 мес максимальная одномоментно проходимая дистанция увеличилась с исходных 370 до 1170 м. Также достоверно улучшились показатели других вышеупомянутых тестов, объективизирующих уровень болевых ощущений, скованность и функциональную способность сустава. МРТ показало уменьшение субхондрального отека костной ткани и утолщение хрящевой у 4 из 5 испытуемых. В то же время авторы констатировали кратковременность санирующего эффекта интервенции. Уже через год ключевые параметры динамического наблюдения стали возвращаться к своему первоначальному уровню. Ученые объясняют это несовершенством методики интервенции. Во-первых, количество и спектр вводимых стволовых клеток не были стандартизированы. Во-вторых, инъекция осуществлялась однократно. Возможно, повторные инъекции через определенные промежутки времени смогут закрепить и усилить наблюдаемый положительный эффект.

Клиническое испытание «Bone Marrow Aspirate Concentrate Use in Hip Osteoarthritis (ВМАС)» (регистрационный номер **НСТ03410355**) [12]. Протокол зарегистрирован в январе 2018 г. Испытание находится в активном статусе, однако регистрация пациентов еще не объявлялась. Исследование проходит под эгидой медицинской службы г. Галифакс (Канада). Завершение испытания планируется в июне 2021 г. Авторы изучают безопасность и эффективность внутрисуставного введения комбинации концентрированного препарата аспириата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы на течение остеоартроза тазобедренного сустава больных, пока не являющихся кандидатами на тотальное эндопротезирование

(Kellgren–Lawrence grade I or II). Тестируемая гипотеза: описанное выше комбинированное лечение обладает более выраженным действием, чем стандартная терапия анальгетиками и внутрисуставным введением кортизона. Дизайн: проспективное контролируемое рандомизированное слепое интервенционное исследование. Продолжительность динамического наблюдения — 6 мес. Общее количество испытуемых — 6. Первичная конечная точка: функциональная динамика и уровень болевого синдрома по шкале International Hip Outcome Tool (iHot33). Вторичные конечные точки: функциональная динамика и уровень болевого синдрома по шкалам modified Harris Hip Score (mHHS) и Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), бремя болезни и качество жизни по шкале Veterans RAND 12 Item Health Survey (VR-12) и динамика болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале.

Клиническое испытание «Autologous Culture Expanded Adipose Derived MSCs for Treatment of Painful Hip OA» (регистрационный номер **НСТ03608579**) [13]. Протокол зарегистрирован в августе 2018 г. Испытание проводится учеными клиники Мейо (Рочестер, штат Миннесота, США). Ведется активная запись пациентов для участия в испытании, завершить которое планируется в декабре 2021 г. Тестируемая гипотеза: внутрисуставные инъекции аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения у больных остеоартрозом тазобедренного сустава безопасны, в то же время могут уменьшить болевой синдром и улучшить функциональное состояние как сустава, так и больных в целом. С этой целью используется культура аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения в количестве 10 млн на инъекцию. У исследователей три вопроса: (1) действительно ли данная интервенция безопасна, (2) будет ли данная интервенция эффективна в плане тестируемой гипотезы и (3) как лучше проводить интервенцию: в форме однократной инъекции или дважды с интервалом в 1 месяц? Дизайн: проспективное контролируемое рандомизированное открытое интервенционное исследование. Продолжительность динамического наблюдения 2 года. Экспериментальная и контрольная группы включают по 12 человек. Испытуемым экспериментальной группы внутрисуставное введение стволовых клеток проводится двукратно с интервалом в 2 мес, контрольной — однократно. Первичная конечная точка: возможные побочные реакции и осложнения, связанные с интервенцией. Вторичные конечные точки: интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, уровень самочувствия и физической активности по шкалам Tegner activity scale, modified Harris Hip Score (mHHS), Hip disability and osteoarthritis Outcome Score (HOS), динамика изменений морфологии тазобедренного сустава по данным

рентгенограмм, объема хрящевой ткани и ее морфологии, морфологии субхондральной зоны костной и периастикулярных тканей по данным МРТ, динамика изменений биомаркеров синовиальной жидкости. По состоянию на 01 марта 2020 г. публикаций каких-либо предварительных результатов данного клинического испытания не найдено.

Клиническое испытание «Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis» (регистрационный номер **NCT03869229**) [14]. Протокол зарегистрирован в марте 2019 г. Статус испытания: активное, ведется запись пациентов. Планируемое завершение исследования — март 2022 г. Ученые медицинского факультета Варшавского университета изучают терапевтическую эффективность внутрисуставного введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения у больных умеренно выраженным остеоартрозом тазобедренного сустава, а также коленного и плечелопаточного суставов. У исследователей один вопрос: зависит ли эффективность клеточной терапии от типа сустава? Дизайн: проспективное неконтролируемое нерандомизированное открытое интервенционное исследование, фаза I/II. Общее число исследуемых 100. Экспериментальная интервенция: внутрисуставная инъекция аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения в дозе 10 млн клеток ежеквартально в течение одного года. Продолжительность динамического наблюдения 24 мес. Первичные конечные точки (в отношении тазобедренного сустава): уровень болевого синдрома и функционирования по шкалам Hip Disability And Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Harris Hip Score (HHS) и Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), визуальной аналоговой шкале боли. Вторичные конечные точки: возможные побочные эффекты, связанные с экспериментальной терапией, динамика изменений морфологии, толщины и объема хрящевой ткани, морфологии субхондральной зоны костной ткани и периастикулярных тканей по данным МРТ, динамика изменений биомаркеров воспаления (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11, TNF α , экспрессия miRNA).

Клиническое испытание «Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis» (регистрационный номер **NCT03866330**) [15]. Дизайн данного клинического испытания по всем параметрам идентичен предыдущему (NCT03869229), кроме одного: в качестве экспериментальной интервенции используются

мезенхимальные стволовые клетки стромы вартонова студня человеческой пуповины.

Полное описание дизайна клинических исследований доступно на сайте регистра ClinicalTrials.gov [2]. Чтобы получить доступ к полному тексту протокола какого-либо исследования, достаточно ввести в браузер сайта службы номер искомого исследования.

Обсуждение результатов

Фактически пока *лишь одно* клиническое испытание, посвященное изучению безопасности и эффективности лечения остеоартроза тазобедренного сустава с использованием клеточных технологий является законченным, а его результаты опубликованы. Несмотря на очевидное несовершенство и пилотный характер этого исследования, оно внушает определенный оптимизм в отношении перспектив использования клеточных технологий для лечения остеоартроза тазобедренного сустава. Вслед за публикацией результатов этого испытания в 2018–2019 гг. был инициирован ряд новых клинических испытаний, которые по состоянию на 15 мая 2021 г. еще не завершены, в связи с чем публикацию результатов этих испытаний можно ожидать не ранее 2022 г. Авторы данной публикации будут систематически следить за течением проанализированных клинических испытаний и своевременно информировать заинтересованного читателя об их результатах.

Заключение

Использование клеточных технологий для лечения остеоартроза тазобедренного сустава находится в стадии пилотного клинического эксперимента и в связи с этим пока не может быть предметом трансляции в сколько-нибудь широкую клиническую практику. Однако наличие нескольких текущих клинических испытаний с использованием разнообразных клеточных интервенций позволяет надеяться, что в среднесрочной перспективе в арсенале практических врачей могут появиться совершенно новые модальности для лечения остеоартроза тазобедренного сустава, базирующиеся на такого рода технологиях.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Список литературы

1. Lespasio M.J., Sultan A.A., Piuizzi N.S. et al. Hip Osteoarthritis: A Primer. Perm J. 2018; 22: 17–84. doi: 10.7812/TPP/17-084.
2. Коксартроз первичный. Клинические рекомендации. Электронный ресурс [Primary coxarthrosis. Clinical guidelines. Elec-

tronic resource (In Russ.)]. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/koksartroz-pervichnyj_14033/ (дата обращения: 18.05.2021).

3. Корьяк В.А., Сороковиков В.А., Свистунов В.В., Шарова Т.В. Эпидемиология коксартроза. Сибирский медицинский журнал 2013; (8): 39–45 [Koryak V.A., Sorokovikov V.A., Svistunov V.V.].

- nov V.V., Sharova T.V. Epidemiology of coxarthrosis. Siberian medicinskiy journal 2013; (8): 39–45 (In Russ.)).
4. Волокитина Е.А. Коксартроз и его оперативное лечение: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Курган 2003: 46 [Volokitina E.A. Coxarthrosis and its surgical treatment. Abstract dissertation. ... dr. med. sciences. Kurgan 2003: 46 (In Russ.)].
 5. Dall'Oca C., Breda S., Elena N. et al. Mesenchymal Stem Cells injection in hip osteoarthritis: preliminary results. Acta Biomed. 2019 Jan. 10; 90 (1-5): 75–80. doi: 10.23750/abm.v90i1-5.8084.
 6. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home> (дата обращения: 01.03.2021).
 7. Электронный ресурс Medical Subject Headings 2020. <https://meshb.nlm.nih.gov/search> (дата обращения: 01.03.2021).
 8. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601951?term=NCT01601951&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 9. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067870?term=NCT03067870&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 10. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499056?term=NCT01499056&draw=1&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 11. Emadedin M., Liastani M.G., Fazeli R. et al. 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; 18 (6): 336–344. doi: 015186/AIM.003.
 12. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03410355?term=NCT03410355&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 13. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608579?term=NCT03608579&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 14. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03869229?term=NCT03869229&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 15. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03866330?term=NCT03866330&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).

Поступила в редакцию 05.04.2021 г.

Сведения об авторах:

Сарана Андрей Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; первый заместитель председателя Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга; 191023, Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., д. 1; заместитель главного врача по реабилитации Городской больницы № 40 Курортного района; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: asarana@mail.ru; ORCID 0000-0003-3198-8990;

Красный Александр Борисович — кандидат медицинских наук, научный редактор редакционно-издательского отдела Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: ramzai2002@mail.ru; SPIN-код: 7621-2185;

Голота Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент, начальник клинично-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40 Курортного района; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: golotaa@yahoo.com; ORCID 0000-0002-5632-3963; SPIN-код: 7234-7870;

Камилова Татьяна Аскарровна — кандидат биологических наук, специалист клинично-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40 Курортного района; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; ORCID 0000-0001-6360-132X;

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, главный врач Городской больницы № 40 Курортного района; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; заведующий кафедрой последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: sgsherbak@mail.ru; ORCID 0000-0001-5047-2792.