

УДК 616.72-007.2:[615.032:[611.018.1"712.4":611.013.395]](048.8)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720263157-166>

Внутрішньосуглобове застосування аутологічних та аlogenних мезенхімальних стромальних клітин у разі остеоартрозу колінного суглоба: систематичний огляд і метааналіз клінічних досліджень

О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко, Ю. Л. Соболевський,
М. І. Загородний, М. О. Базаров, Л. В. Хіміон

ДУ «Національний інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

Objective. To evaluate the efficacy and safety of intra-articular administration of autologous and allogeneic mesenchymal stromal cells in the treatment of knee osteoarthritis based on a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Methods.* A systematic review and meta-analysis were conducted in accordance with the PRISMA 2020 principles. The literature search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases for the period from 2010 to 2025. The qualitative analysis included 11 clinical studies evaluating the efficacy and/or safety of intra-articular mesenchymal stromal cell administration in patients with knee osteoarthritis. *Results.* The VAS meta-analysis included 4 controlled studies with a total of 87 participants, while the WOMAC meta-analysis included 3 controlled studies with a total of 67 participants. Intra-articular administration of mesenchymal stromal cells was associated with a statistically significant reduction in pain intensity according to the VAS score: $SMD = -1.09$; 95 % CI: -1.81 to -0.36 ; $p = 0.003$; $I^2 = 56$ %. A statistically significant improvement in functional status according to the WOMAC score was also observed: $SMD = -0.62$; 95 % CI: -1.19 to -0.05 ; $p = 0.03$; $I^2 = 22$ %. In most included studies, mesenchymal stromal cell therapy was well tolerated. The most commonly reported adverse events were transient local pain, swelling, or mild synovitis after injection. *Conclusions.* Intra-articular administration of mesenchymal stromal cells may represent a promising biological approach for the treatment of knee osteoarthritis, as it is associated with pain reduction and functional improvement. *Keywords.* Knee osteoarthritis, mesenchymal stromal cells, autologous MSCs, allogeneic MSCs, intra-articular injection, VAS, WOMAC, meta-analysis.

Мета. Оцінити ефективність і безпеку внутрішньосуглобового застосування аутологічних та аlogenних мезенхімальних стромальних клітин (МСК) у лікуванні пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба на основі систематичного огляду та метааналізу клінічних досліджень. *Методи.* Проведено систематичний огляд і метааналіз відповідно до принципів PRISMA 2020. Пошук літератури виконували в базах PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library за період 2010–2025 р. До якісного аналізу включено 11 клінічних досліджень, у яких оцінювали ефективність або безпеку внутрішньосуглобового застосування МСК за остеоартрозу колінного суглоба. *Результати.* До метааналізу за шкалою VAS було включено 4 контрольовані дослідження зі загальною кількістю 87 учасників, а за шкалою WOMAC — 3 (67 осіб). Внутрішньосуглобове застосування МСК асоціювалося зі статистично значущим зменшенням больового синдрому за шкалою VAS: $SMD = -1.09$; 95 % ДІ: -1.81 до -0.36 ; $p = 0.003$; $I^2 = 56$ %. Також встановлено статистично значуще покращення функціонального стану за шкалою WOMAC: $SMD = -0.62$; 95 % ДІ: -1.19 до -0.05 ; $p = 0.03$; $I^2 = 22$ %. У більшості включених робіт терапія характеризувалася доброю переносимістю. Найчастіше реєстрували короточасний локальний біль, набряк або транзиторний синовіт після ін'єкції. *Висновки.* Внутрішньосуглобове застосування мезенхімальних стромальних клітин може бути перспективним біологічним підходом до лікування остеоартрозу колінного суглоба, оскільки асоціюється зі зменшенням болю та покращенням функціонального стану.

Ключові слова. Остеоартроз колінного суглоба, мезенхімальні стромальні клітини, аутологічні МСК, аlogenні МСК, внутрішньосуглобове введення, VAS, WOMAC, метааналіз

Вступ

Остеоартроз (ОА) — хронічне дегенеративне захворювання суглобів, яке характеризується поступовою деструкцією хряща, ремоделюванням субхондральної кістки та розвитком хронічного болю й функціональних обмежень. За даними ВООЗ, остеоартроз є однією з провідних причин інвалідності серед населення старше 50 років. Внутрішньосуглобові остеохондральні ураження становлять значну клінічну проблему через їхню обмежену здатність до спонтанної регенерації та ризик прогресуючого остеоартриту [1]. Традиційне лікування включає фармакотерапію (нестероїдні протизапальні препарати, внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти, кортикостероїди), фізіотерапевтичні заходи та хірургічні втручання. Проте жоден із цих методів не впливає безпосередньо на патогенез і регенерацію хрящової тканини. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) останні два десятиліття активно досліджуються як перспективна терапія завдяки їхній здатності диференціюватися у хондроцити, остеогенні й адипогенні клітини, а також чинити імуномодуючий та протизапальний ефекти [2, 3]. МСК розглядаються як перспективний метод біологічної терапії завдяки:

- регенеративному потенціалу (стимуляція хондрогенезу);
- протизапальній та імуномодуючій дії;
- здатності змінювати мікрооточення ураженого суглоба.

Наразі використовуються два основних типи МСК — аутологічні (отримані від самого пацієнта, переважно з кісткового мозку або жирової тканини) та алогенні (донорські, із пуповинної тканини, плаценти чи кісткового мозку здорових донорів). Попри спільні механізми дії, між цими джерелами існують істотні відмінності:

- аутологічні МСК виключають ризик імунної відповіді, але їхня якість залежить від віку та коморбідності пацієнта [4, 5];
- алогенні МСК мають більший проліферативний потенціал і доступність, але викликають занепокоєння щодо імуногенності та довгострокової безпеки [6].

Проведення метааналізу, який перевіряє ефективність і безпечність аутологічних та алогенних МСК під час лікування початкових стадій остеоартрозу, дозволяє об'єктивно оцінити переваги кожного підходу й визначити напрями подальших досліджень.

Мета: оцінити ефективність і безпеку внутрішньосуглобового застосування аутологічних та алогенних мезенхімальних стромальних клітин у лікуванні остеоартрозу колінного суглоба шляхом проведення систематичного огляду та метааналізу клінічних досліджень.

Матеріал і методи

Проведено систематичний огляд і метааналіз клінічних досліджень щодо внутрішньосуглобового застосування МСК у пацієнтів із остеоартрозом колінного суглоба. Роботу виконано відповідно до принципів PRISMA 2020.

Пошук літератури проводили у базах PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library за період 2010–2025 р. Використовували такі ключові слова та їх комбінації: «knee osteoarthritis», «mesenchymal stem cells», «mesenchymal stromal cells», «autologous», «allogeneic», «bone marrow-derived», «adipose-derived», «umbilical cord-derived», «intra-articular injection».

До якісного аналізу включали клінічні дослідження, у яких оцінювали ефективність або безпеку аутологічних чи алогенних МСК за остеоартрозу колінного суглоба. До кількісного метааналізу включали лише контрольовані дослідження, у яких були доступні достатні числові дані для розрахунку ефекту за шкалами VAS або WOMAC.

Критерії включення: клінічні дослідження за участю пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба; застосування аутологічних або алогенних МСК із чітко описаним джерелом; внутрішньосуглобове введення МСК; наявність клінічних результатів лікування; оцінка ефективності за шкалами WOMAC, VAS, KOOS або іншими валідованими клінічними шкалами; наявність повнотекстової публікації англійською мовою.

Критерії виключення: оглядові статті без первинних даних; експериментальні та доклінічні дослідження; роботи без клінічних outcome-показників; дублікати публікацій; статті з недостатніми даними для аналізу.

Відбір досліджень

Первинний пошук дав змогу ідентифікувати 122 записи: PubMed — 48, Scopus — 36, Web of Science — 27, Cochrane Library — 11. Після видалення дублікатів залишилося 76 унікальних статей, які були включені до скринінгу, на якому проводили вивчення назв та анотацій. На цьому етапі було виключено 54 публікації, основними причинами виключення були: оглядовий характер статей без первинних клінічних даних,

експериментальні або доклінічні дослідження, роботи щодо відновлення хряща без остеоартрозу колінного суглоба або не пов'язані з терапією МСК, а також матеріали конференцій і тези доповідей.

Для детального вивчення було відібрано 22 повнотекстові публікації. Після їхнього аналізу було виключено 11 через відсутність релевантних клінічних outcome-показників, чітко описаного джерела клітинного матеріалу та недостатність числових даних для подальшого аналізу, дублювання даних або невідповідності дизайну дослідження критеріям включення.

До якісного систематичного огляду було включено 11 клінічних досліджень, у яких оцінювали ефективність або безпеку внутрішньосуглобового застосування аутологічних чи алогенних МСК у пацієнтів із остеоартрозом колінного суглоба.

До кількісного метааналізу включали лише контрольовані дослідження, у яких були доступні достатні числові показники у форматі $\text{mean} \pm \text{SD}$ або дані, які можна було конвертувати у цей формат. У результаті за шкалою VAS включено 4 контрольовані дослідження зі загальною кількістю 87 учасників, а для аналізу за шкалою WOMAC — 3 (67 випадків). Дослідження без контрольної групи або з неповними числовими даними були включені до якісного аналізу, але не використовувалися для побудови основних forest plots. Процес відбору досліджень наведено в PRISMA flow diagram (рис. 1).

Оцінювання ризику систематичної похибки

Ризик систематичної похибки рандомізованих досліджень оцінювали за інструментом Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB2), а нерандомізованих — за шкалою Newcastle–Ottawa Scale (NOS). Більшість контрольованих досліджень характеризувалися

низьким або помірним ризиком систематичної похибки. Основними потенційними джерелами упередженості були невеликі вибірки, відмінності в типі контрольного втручання, неоднорідність клітинного продукту та неповне подання числових outcome-даних.

Екстракція даних

Із кожного спостереження вилучали такі дані: автор, рік публікації, дизайн, тип МСК, джерело клітин, кількість пацієнтів, наявність і тип контрольної групи, ступінь остеоартрозу за Kellgren–Lawrence, спосіб введення, тривалість спостереження, клінічні шкали оцінки, дані щодо побічних явищ.

Для кількісного аналізу використовували фінальні значення показників VAS і WOMAC у групі МСК та контрольній. У разі якщо дані були подані як медіана та міжквартильний розмах — median (IQR), їх конвертували у $\text{mean} \pm \text{SD}$ за валидованими статистичними методами відповідно до рекомендацій X. Wan і співавт. [7].

Основними кінцевими точками в оцінюванні ефективності були: інтенсивність болю за шкалою VAS та функціональний стан за WOMAC. Додатково оцінювали: дані MPT, частоту побічних явищ, профіль безпеки терапії.

Статистичний аналіз виконували з використанням Review Manager 5.4. Для безперервних змінних застосовували стандартизовану різницю середніх (SMD) із 95 % довірчим інтервалом. Метааналіз проводили з використанням моделі випадкових ефектів (DerSimonian–Laird), ураховуючи очікувану клінічну та методологічну гетерогенність між включеними дослідженнями.

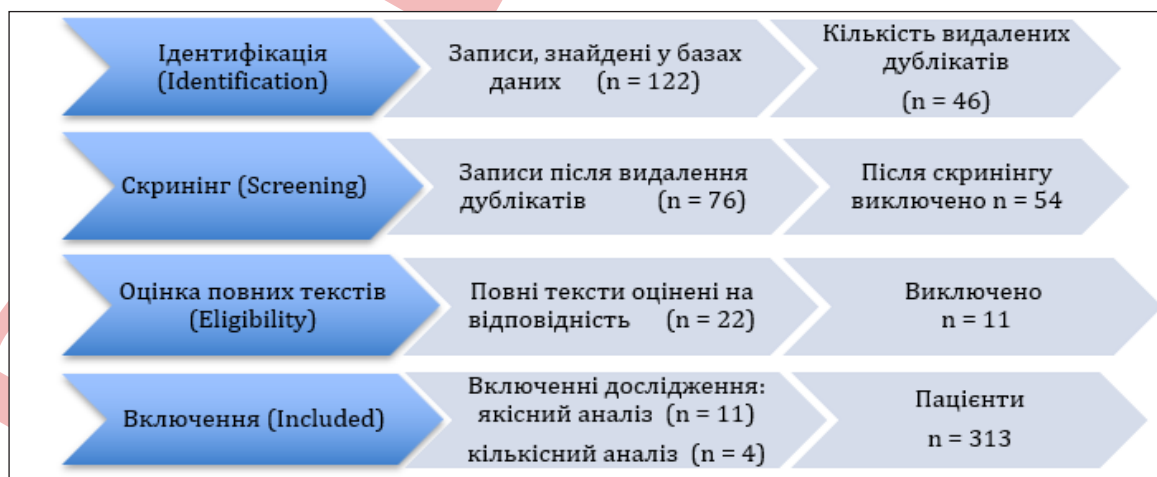


Рис. 1. PRISMA flow diagram

Гетерогенність оцінювали за показником I^2 : $< 25\%$ — низька, $25\text{--}50\%$ — помірна, $> 50\%$ — висока.

Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

Дані, наведені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху — median (IQR), були конвертовані у середнє значення $\pm$ стандартне відхилення відповідно до рекомендацій X. Wan і співавт. [7].

Результати

Характеристика включених досліджень

До якісного систематичного огляду було включено клінічні дослідження, у яких оцінювали ефективність та безпеку внутрішньосуглобового

застосування аутологічних або алогенних МСК у пацієнтів із остеоартрозом колінного суглоба.

Включені дослідження відрізнялися за дизайном, джерелом клітинного матеріалу, типом МСК, наявністю контрольної групи, тривалістю спостереження та використаними клінічними шкалами. Серед основних outcome-показників найчастіше застосовували VAS та WOMAC; в окремих роботах додатково оцінювали KOOS, Lequesne index, ICOAP, WORMS і MPT-показники структурного стану суглоба.

Для кількісного метааналізу відібрано лише контрольовані дослідження з достатніми числовими даними у форматі mean $\pm$ SD або з можливістю їхнього розрахунку чи конверсії. Спостереження без контрольної групи або з неповними

Таблиця 1

Основні характеристики клінічних досліджень, включених до якісного системного огляду

Автор, рік	Дизайн дослідження	Тип МСК	Джерело МСК	n	Контрольна група	Ступінь ОА (KL)	Період спостереження, міс.	Основний outcome показник
C. H. Jo та співавт., 2014 [2]	Phase I/II proof-of-concept study	Аутологічні	AD-MSC	18	Відсутня	III–IV	6	WOMAC, VAS
L. Orozco та співавт., 2013 [8]	Pilot clinical study	Аутологічні	BM-MSC	12	Відсутня	II–IV	12	WOMAC, VAS, Lequesne
J. M. Lamo-Espinosa та співавт., 2016 [3]	Multicenter randomized phase I/II trial	Аутологічні	BM-MSC	30	Гіалуронова кислота	II–III	12	WOMAC, VAS
W. S. Lee та співавт., 2019 [9]	Double-blind randomized placebo-controlled trial	Аутологічні	AD-MSC	24	Placebo	II–IV	6	WOMAC, VAS
J. Freitag і співавт., 2019 [10]	Randomized controlled trial	Аутологічні	AD-MSC	30	Консервативне лікування	II–III	12	WOMAC, VAS
D. Kuah і співавт., 2018 [11]	Randomized controlled trial	Алогенні	AD-MSC	20	Placebo	I–III	12	WOMAC, VAS
A. Vega та співавт., 2015 [6]	Randomized controlled trial	Алогенні	BM-MSC	30	Гіалуронова кислота	II–IV	12	WOMAC, VAS, MRI
P. K. Gupta та співавт., 2016 [4]	Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial	Алогенні	BM-MSC	60	Placebo	II–III	12	WOMAC, VAS, ICOAP
J. Matas і співавт., 2018 [12]	Randomized phase I/II trial	Алогенні	UC-MSC	26	Гіалуронова кислота	I–III	12	WOMAC, VAS, WORMS
Freitag і співавт., 2024 [13]	Randomized controlled trial	Алогенні	AD-MSC	40	Placebo	II–III	12	WOMAC, VAS, KOOS
M. Al Najjar і співавт., 2017 [14]	Prospective clinical study	Аутологічні	BM-MSC	13	Відсутня	II–III	12	KOOS, VAS

числовими даними були включені до якісного аналізу, але не використовувалися для побудови основних forest plots.

Через методологічну неоднорідність включених робіт і відмінності у форматі подання результатів кількісний метааналіз проводили лише для контрольованих досліджень, у яких були доступні достатні числові дані для показників VAS та WOMAC. Інші роботи (табл. 1) включено до якісного синтезу та використано для описового аналізу клінічної ефективності, безпеки та структурних змін за даними МРТ.

Кількісний метааналіз за шкалою VAS

До метааналізу за шкалою VAS було включено 4 контрольовані дослідження зі загальною кількістю 87 учасників. Аналіз проводили з використанням моделі випадкових ефектів.

Виявлено статистично значуще зменшення болювого синдрому на користь МСК-терапії порівняно з контролем: $SMD = -1,09$; 95 % ДІ: $-1,81$ до $-0,36$; $p = 0,003$.

Гетерогенність між дослідженнями була помірно високою: $I^2 = 56\%$.

Отримані результати свідчать, що внутрішньосуглобове застосування МСК асоціюється зі значущим зменшенням болю за шкалою VAS порівняно з контрольною терапією.

Кількісний метааналіз за шкалою WOMAC

До метааналізу за шкалою WOMAC було включено 3 контрольовані дослідження із загальною кількістю 67 учасників. Аналіз також проводили з використанням моделі випадкових ефектів.

Метааналіз показав статистично значуще покращення функціонального стану на користь МСК-терапії порівняно з контролем: $SMD = -0,62$; 95 % ДІ: $-1,19$ до $-0,05$; $p = 0,03$.

Гетерогенність була низькою: $I^2 = 22\%$.

Таким чином, за шкалою WOMAC терапія МСК також продемонструвала статистично значущу перевагу порівняно з контролем.

Дані, використані для кількісного аналізу

Для кількісного аналізу використовували фінальні значення показників VAS та WOMAC у групі МСК та контрольній групі. У випадках, коли стандартне відхилення не було наведене безпосередньо, його розраховували з доступних статистичних параметрів або конвертували з median (IQR) відповідно до методики X. Wan і співавт. [7] (табл. 2).

Цей підхід дозволив включити до аналізу лише ті роботи, для яких було можливе коректне статистичне порівняння між МСК-терапією та контролем.

Таблиця 2

Дані, використані для кількісного метааналізу в RevMan

Показник	Дослідження	Група МСК, n	МСК mean $\pm$ SD	Контроль, n	Контроль mean $\pm$ SD	Період спостереження	Коментар
VAS	A. Vega та співавт., 2015 [6]	15	33,0 $\pm$ 23,24	15	51,0 $\pm$ 30,98	12 міс.	SD розраховано з SE
VAS	J. Matas і співавт., 2018 [12]	9	2,4 $\pm$ 2,10	8	22,1 $\pm$ 9,80	12 міс.	MSC-2 проти HA
VAS	J. M. Lamo-Espinosa та співавт., 2016 [3]	10	2,0 $\pm$ 2,96	10	4,0 $\pm$ 1,48	12 міс.	mean $\pm$ SD конвертовано з median (IQR)
VAS	P. K. Gupta та співавт., 2016 [4]	10	20,6 $\pm$ 19,7	10	39,7 $\pm$ 23,80	12 міс.	25M-група; SD використано як проксі з baseline
WOMAC	A. Vega та співавт., 2015 [6]	15	28,0 $\pm$ 19,36	15	41,0 $\pm$ 23,24	12 міс.	SD розраховано з SE
WOMAC	J. Matas і співавт., 2018 [12]	9	4,2 $\pm$ 3,90	8	15,2 $\pm$ 11,00	12 міс.	MSC-2 проти HA
WOMAC	J. M. Lamo-Espinosa та співавт., 2016 [3]	10	15,83 $\pm$ 5,19	10	18,17 $\pm$ 18,52	12 міс.	mean $\pm$ SD конвертовано з median (IQR)

Примітки: МСК — мезенхімальні стромальні клітини; SD — стандартне відхилення; SE — стандартна похибка; ДІ — довірчий інтервал; HA — гіалуронова кислота.

Дослідження, не включені до кількісного метааналізу

Частина статей була додана лише до якісного аналізу. Основними причинами невиключення до кількісного метааналізу були: відсутність контрольної групи, неповні числові дані, подання результатів лише в графічному форматі, відмінний напрям інтерпретації шкали або відсутність повного тексту з необхідними даними.

Зокрема, неконтрольовані дослідження С. Н. Жо та L. Orozco та співавт. [2, 8] не використовувалися для основних forest plots, але були враховані в якісному описі клінічної ефективності МСК-терапії. Роботи W. S. Lee, D. Kuah, Y. Ao, Y. Freitag і співавт. [5, 9–11] не були включені до основного кількісного аналізу через недостатність або неоднорідність числових даних для стандартизованого порівняння.

На рисунку 2 продемонстровано статистично значуще зменшення больового синдрому за шкалою VAS у контрольованих дослідженнях на користь МСК-терапії. Від'ємні значення SMD свідчать про перевагу МСК порівняно з контролем. Зведений ефект: SMD = -1,09; 95 % ДІ: -1,81 до -0,36; $p = 0,003$; $I^2 = 56$ %.

Рисунок 3 наочно демонструє вплив МСК-терапії на функціональний стан за шкалою WOMAC у контрольованих дослідженнях. Від'ємні значення SMD свідчать про покращення функціонального стану на користь МСК. Зведе-

ний ефект: SMD = -0,62; 95 % ДІ: -1,19 до -0,05; $p = 0,03$; $I^2 = 22$ %.

Безпека

У більшості включених досліджень внутрішньосуглобове застосування МСК характеризувалося доброю переносимістю. Найчастіше повідомляли про короточасний локальний біль, набряк або транзиторний синовіт після ін'єкції. Ці явища переважно були легкими або помірними та не потребували припинення лікування (табл. 3, 4).

Серйозні побічні реакції, такі як септичний артрит, тяжкі системні інфекції, анафілактичні або клінічно значущі імунні ускладнення здебільшого не реєструвалися. Водночас через невеликі вибірки й обмежену тривалість спостереження остаточне оцінювання довгострокової безпеки, особливо для алогенних МСК, потребує подальших спостережень.

МРТ-результати і структурні зміни

У частині досліджень додатково оцінювали МРТ-показники стану суглобового хряща та субхондральної кістки. Окремі роботи повідомляли про стабілізацію або помірне покращення структурних характеристик суглобового хряща після МСК-терапії. Водночас дані МРТ були неоднорідними за методикою оцінки, шкалами та часовими точками спостереження.

Через відсутність уніфікованих МРТ-протоколів і достатніх числових даних структурні показники не були включені до кількісного метааналізу й оцінювалися описово.

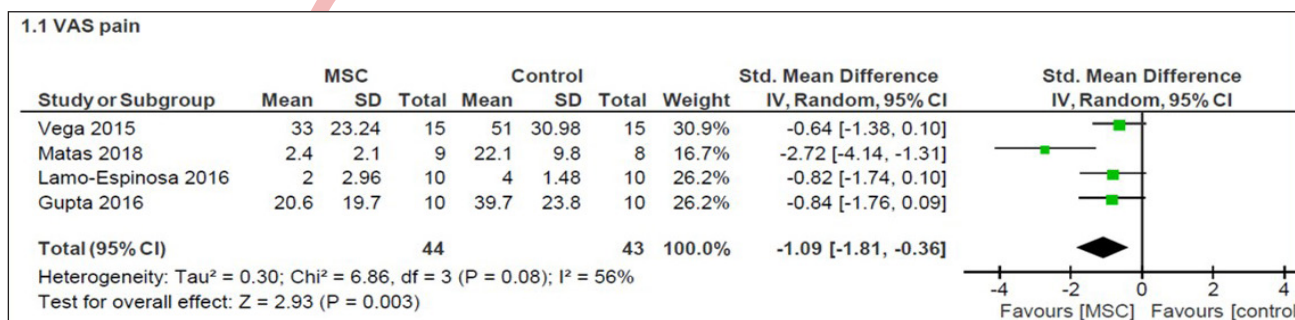


Рис. 2. Forest plot ефективності МСК-терапії за шкалою VAS

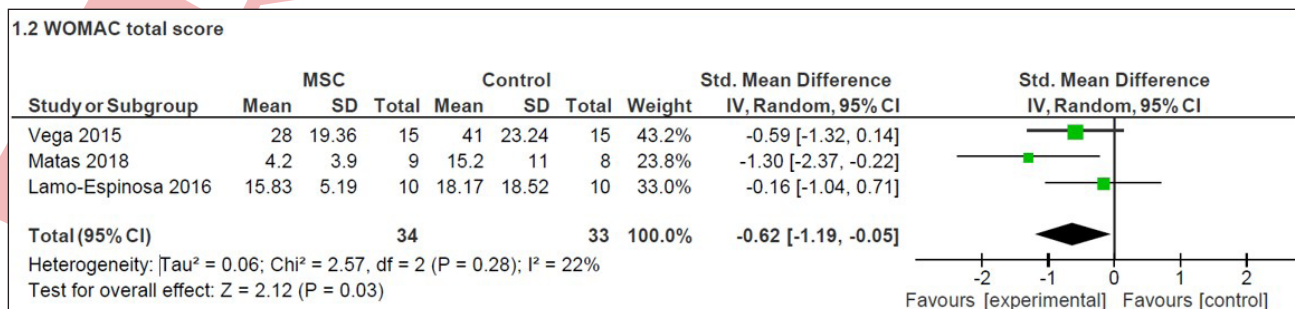


Рис. 3. Forest plot ефективності МСК-терапії за шкалою WOMAC

Таблиця 5 має описовий характер і відображає загальні відмінності між аутологічними та алогенними МСК; вона не є результатом прямого кількісного порівняння ефективності.

Обговорення

Результати проведеного систематичного огляду та метааналізу свідчать, що внутрішньосуглобове застосування МСК асоціюється зі статистично значущим зменшенням больового синдрому та покращенням функціонального стану в пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба. У кількісний аналіз включено лише контрольовані дослідження з достатніми числовими даними, що дозволило провести стандартизоване порівняння ефективності МСК-терапії з контролем.

За шкалою VAS було продемонстровано статистично значуще зменшення болю на користь МСК-терапії: SMD = -1,09; 95 % ДІ: -1,81 до -0,36; $p = 0,003$. Водночас гетерогенність була по-

мірновисокою ($I^2 = 56\%$), що може бути пов'язано з відмінностями між дослідженнями за джерелом клітин, типом контрольного втручання, дозуванням, методами підготовки клітинного продукту та особливостями дизайну роботи. Отже, отриманий ефект свідчить про клінічну перспективність МСК-терапії щодо зменшення болю, проте потребує обережної інтерпретації з урахуванням міждослідницької неоднорідності.

За шкалою WOMAC також виявлено статистично значуще покращення функціонального стану на користь МСК-терапії: SMD = -0,62; 95 % ДІ: -1,19 до -0,05; $p = 0,03$. Гетерогенність для цього показника була низькою ($I^2 = 22\%$), що свідчить про відносну узгодженість результатів між включеними публікаціями. Це дозволяє припустити, що позитивний вплив МСК-терапії проявляється не лише у зменшенні болю, а й у покращенні функціональних можливостей колінного суглоба.

Таблиця 3

Узагальнені результати метааналізу

Показник	Кількість досліджень	Кількість учасників	Модель	SMD [95 % ДІ]	I^2 , %	p	Інтерпретація
VAS	4	87	Випадкових ефектів	-1,09 [-1,81; -0,36]	56	0,003	Статистично значуще зменшення болю на користь МСК
WOMAC	3	67		-0,62 [-1,19; -0,05]	22	0,03	Статистично значуще покращення функціонального стану на користь МСК

Таблиця 4

Порівняння безпечності аутологічних та алогенних МСК

Параметр	Локальний біль/набряк	Інфекційне ускладнення	Імунна реакція	Серйозна побічна реакція*	Відміна лікування
Аутологічні МСК	Часто, короткочасно	Поодинокі	Не зафіксовані	Не зареєстровано	НІ
Алогенні МСК			Поодинокі, легкі		

Примітка. * — Тяжка алергічна або анафілактична реакція, септичний артрит після внутрішньосуглобового введення, системна інфекція, тяжка імунна реакція з госпіталізацією, тривале значне погіршення функції суглоба.

Таблиця 5

Порівняльна характеристика аутологічних та алогенних МСК у разі остеоартрозу

Критерій	Аутологічні МСК	Алогенні МСК
Джерело клітин	Власні тканини пацієнта (кістковий мозок, жирова тканина)	Донорські тканини (пуповинна тканина, плацента, кістковий мозок)
Імуногенність	Мінімальна	Низька, але потенційно наявна
Стандартизація препарату	Нижча; залежить від віку, коморбідності та якості клітин пацієнта	Вища; можливе попереднє тестування та стандартизація клітинного продукту
Інвазивність	Потребує забору тканини	Не потребує забору
Клінічний ефект	Покращення болю та функції в окремих клінічних дослідженнях	Покращення болю та функції в окремих клінічних дослідженнях
Доступність	Обмежена	Висока («off-the-shelf»)
Безпечність	Висока	Висока

Аналіз узагальнених даних (табл. 3) показав, що обидва типи МСК забезпечують статистично та клінічно значуще зменшення больового синдрому та значуще покращення функціонального стану колінного суглоба.

Ці результати узгоджуються з результатами спостережень С. Н. Jo та співавт. [2], які продемонстрували значне покращення больових і функціональних показників у пацієнтів після внутрішньосуглобового введення аутологічних МСК у разі посттравматичного ураження колінного суглоба. Аналогічні ефекти для алогенних клітин описані в рандомізованих дослідженнях А. Vega, Р. К. Gupta та співавт. [4, 6], де зменшення WOMAC перевищувало 35–40 % протягом 12 місяців спостереження.

Важливо зазначити, що кількісний метааналіз у цій роботі оцінював ефективність МСК-терапії порівняно з контролем, а не пряме статистичне порівняння аутологічних та алогенних МСК між собою. Тому висновки щодо переваг одного типу клітин над іншим мають описовий характер. Аутологічні МСК мають перевагу біологічної сумісності та мінімального ризику імунної відповіді, проте якість клітинного матеріалу може залежати від віку, супутніх захворювань і метаболічного стану пацієнта. Алогенні МСК, зі свого боку, мають потенційні переваги стандартизації, доступності та можливості використання готового клітинного продукту, проте потребують подальшого вивчення довгострокової імунологічної безпеки.

Отримані результати узгоджуються з біологічними механізмами дії МСК. Їхній клінічний ефект, імовірно, пов'язаний не лише з потенційною хондрогенною диференціацією, а насамперед із паракринною, протизапальною та імуномодуючою активністю. МСК можуть впливати на локальне мікросередовище суглоба, знижувати активність запальних медіаторів і підтримувати процеси ремоделювання тканин, що має значення в разі дегенеративних змін хряща.

Дані МРТ у включених спостереженнях оцінювалися описово, оскільки методики візуалізації, шкали оцінки та часові точки були неоднорідними. Окремі публікації повідомляли про стабілізацію або помірне покращення структурних характеристик суглобового хряща після МСК-терапії. Роботи А. Vega та J. Freitag та співавт. [6, 10] демонструють збільшення товщини хряща та покращення його сигналу за MOCART-подібними шкалами, що є особливо важливим у пацієнтів із локальними посттравматичними

дефектами. Проте наявних даних недостатньо для кількісного метааналізу МРТ-показників, тому структурний ефект МСК слід розглядати як перспективний, але поки недостатньо стандартизований напрям оцінки.

Профіль безпеки МСК-терапії у включених дослідженнях загалом був сприятливим. Найчастіше повідомляли про короточасний локальний біль, набряк або транзиторний синовіт після внутрішньосуглобового введення. Серйозні побічні реакції, зокрема септичний артрит, тяжкі системні інфекції, анафілактичні реакції або клінічно значущі імунні ускладнення, у більшості досліджень не реєструвалися. Водночас невеликі вибірки та обмежений період спостереження не дозволяють остаточно оцінити довгострокову безпеку, особливо для алогенних клітинних продуктів.

Клінічно отримані дані свідчать, що МСК-терапія може розглядатися як перспективний біологічний підхід у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба, особливо у випадках, коли стандартні консервативні методи мають обмежену ефективність. Проте через неоднорідність протоколів, різні джерела клітин, варіабельність дозування та відсутність уніфікованих критеріїв оцінювання результатів МСК-терапії поки не можна розглядати як повністю стандартизований метод лікування.

Отже, підсумки цього систематичного огляду та метааналізу підтверджують потенційну ефективність внутрішньосуглобового застосування МСК щодо зменшення болю та покращення функціонального стану в разі остеоартрозу колінного суглоба. Водночас обмежена кількість досліджень, включених до кількісного синтезу, не дозволяє зробити остаточні висновки щодо переваги аутологічних або алогенних МСК. Необхідні подальші багатоцентрові рандомізовані контрольовані дослідження з уніфікованими протоколами, стандартизованими дозами, чіткими критеріями включення пацієнтів і тривалим періодом спостереження.

Обмеження дослідження

Слід зазначити низку обмежень цього систематичного огляду та метааналізу. По-перше, чисельність робіт, включених до кількісного аналізу, була обмеженою: для шкали VAS — 4 контрольовані дослідження, для шкали WOMAC — 3. Це знижує статистичну потужність вибірки й обмежує можливість проведення повноцінного підгрупового аналізу за типом МСК.

По-друге, включені дослідження характеризувалися клінічною та методологічною неоднорідністю. Відмінності стосувалися джерела клітинного матеріалу, типу та дози МСК, методів їхньої підготовки, контрольованого втручання, ступеня остеоартрозу, тривалості спостереження та використаних клінічних шкал.

По-третє, не всі дослідження подавали результати у форматі, придатному для кількісного аналізу. Частина даних була наведена графічно, частина — у вигляді медіани та міжквартильного розмаху, що потребувало конверсії у $\text{mean} \pm \text{SD}$. Це могло вплинути на точність розрахунків.

По-четверте, структурні зміни за даними МРТ оцінювалися неоднорідно, із використанням різних протоколів і шкал, тому ці показники не були включені до кількісного метааналізу й вивчалися описово.

Також слід урахувати, що пряме кількісне порівняння аутологічних та алогенних МСК у межах цього аналізу не проводилося через недостатню чисельність однорідних досліджень у відповідних підгрупах. Тому висновки щодо відмінностей між цими типами клітин мають переважно описовий характер.

Висновки

Внутрішньосуглобове застосування МСК асоціюється зі статистично значущим зменшенням больового синдрому в пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба. За шкалою VAS метааналіз продемонстрував перевагу МСК-терапії порівняно з контролем: $\text{SMD} = -1,09$; 95 % ДІ: $-1,81$ до $-0,36$; $p = 0,003$; $I^2 = 56$ %.

МСК-терапія також продемонструвала статистично значуще покращення функціонального стану за шкалою WOMAC. За результатами метааналізу, зведений ефект становив: $\text{SMD} = -0,62$; 95 % ДІ: $-1,19$ до $-0,05$; $p = 0,03$; $I^2 = 22$ %.

Профіль безпеки внутрішньосуглобового застосування МСК у включених дослідженнях був загалом сприятливим. Найчастіше реєстрували короточасний локальний біль, набряк або транзиторний синовіт після ін'єкції; про серйозні побічні реакції у більшості робіт не повідомлялося.

Наявні дані не дозволяють зробити остаточний висновок щодо переваги аутологічних або алогенних МСК, оскільки пряме кількісне порівняння між цими підходами було обмежене недостатньою чисельністю однорідних робіт.

Подальші багатоцентрові рандомізовані контрольовані дослідження з уніфікованими протоколами, стандартизованими дозами клітин,

тривалим спостереженням і єдиними клінічними та МРТ-критеріями оцінки є необхідними для визначення оптимального типу МСК, показів до терапії та довгострокової ефективності лікування.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути спрямовані на проведення багатоцентрових рандомізованих контрольованих випробувань із більшими вибірками пацієнтів і тривалішим періодом спостереження. Особливо важливими є дослідження з прямим порівнянням аутологічних і алогенних МСК за однаковими критеріями ефективності та безпеки.

Перспективним напрямом є стандартизація протоколів клітинної терапії, зокрема джерела МСК, способу їх підготовки, кількості введених клітин, кратності ін'єкцій та критеріїв відбору пацієнтів. Це дозволить зменшити методологічну неоднорідність і підвищити порівнюваність результатів між дослідженнями.

Окремої уваги потребує стандартизована МРТ-оцінка структурних змін суглобового хряща та субхондральної кістки. Використання уніфікованих візуалізаційних протоколів і шкал оцінки дозволить краще визначити, чи супроводжується клінічне покращення після МСК-терапії реальними структурними змінами суглобових тканин.

Також перспективним є вивчення предикторів відповіді на МСК-терапію: віку пацієнта, ступеня остеоартрозу, індексу маси тіла, метаболічного статусу, коморбідності та характеристик клітинного продукту. Це може допомогти визначити групи пацієнтів, які отримають найбільшу користь від аутологічної або алогенної клітинної терапії.

Інформація про фінансування. Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Внесок авторів. Бур'янов О. А. — концепція та дизайн дослідження, наукове керівництво, інтерпретація результатів, критичний перегляд рукопису; Омельченко Т. М. — розроблення методології дослідження, аналіз та інтерпретація отриманих даних, критичний перегляд і редагування рукопису; Соболевський Ю. Л. — пошук і відбір літературних джерел, аналіз клінічних досліджень, екстракція та перевірка даних, участь у підготовці рукопису; Загородний М. І. — аналіз та систематизація даних, оцінювання результатів включених досліджень, участь в інтерпретації результатів і редагуванні рукопису; Хімійон Л. В. — методологічний супровід дослідження, інтерпретація клінічних результатів, критичний перегляд рукопису та його остаточне редагування; Базаров М. О. — пошук та аналіз літератури, відбір досліджень, екстракція даних, проведення статистичного аналізу та метааналізу, підготовка таблиць і графічного матеріалу, написання первинного тексту рукопису та його редагування. Усі автори брали участь в обговоренні результатів, ознайомилися з остаточною версією рукопису та схвалили її до публікації.

Список літератури

- Burianov, O., Omelchenko, T., Levytskyi, Y., & Tsapenko, H. (2025). Treatment strategy for patients with osteochondral lesions of the knee and ankle joints. *Emergency medicine*, 21(8), 808–818. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.8.2025.1950>
- Jo, C. H., Lee, Y. G., Shin, W. H., Kim, H., Chai, J. W., Jeong, E. C., Kim, J. E., Shim, H., Shin, J. S., Shin, I. S., Ra, J. C., Oh, S., & Yoon, K. S. (2014). Intra-articular injection of Mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-Concept clinical trial. *STEM CELLS*, 32(5), 1254–1266. <https://doi.org/10.1002/stem.1634>
- Lamo-Espinosa, J. M., Mora, G., Blanco, J. F., Granero-Moltó, F.,

- Núñez-Córdoba, J. M., López-Elió, S., Andreu, E., Sánchez-Guijo, F., Aquerreta, J. D., Bondía, J. M., Valenti-Azcárate, A., Del Consuelo del Cañizo, M., Villarón, E. M., Valenti-Nin, J. R., & Prósper, F. (2018). 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). *Journal of translational medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1591-7>
4. Gupta, P. K., Chullikana, A., Rengasamy, M., Shetty, N., Pandey, V., Agarwal, V., Wagh, S. Y., Vellotare, P. K., Damodaran, D., Viswanathan, P., Thej, C., Balasubramanian, S., & Majumdar, A. S. (2016). Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): Preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis research & therapy*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1195-7>
 5. Ao, Y., Duan, J., Xiong, N., Qian, N., Zhang, R., Yang, L., Yu, S., & Wang, F. (2023). Repeated intra-articular injections of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: A phase I, single-arm study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 24, 488. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06555-y>
 6. Vega, A., Martín-Ferrero, M. A., Del Canto, F., Alberca, M., García, V., Munar, A., Orozco, L., Soler, R., Fuertes, J. J., Huguet, M., Sánchez, A., & García-Sancho, J. (2015). Treatment of knee osteoarthritis with Allogeneic bone marrow Mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 99(8), 1681–1690. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000678>
 7. Wan, X., Wang, W., Liu, J., & Tong, T. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
 8. Orozco, L., Munar, A., Soler, R., Alberca, M., Soler, F., Huguet, M., Sentís, J., Sánchez, A., & García-Sancho, J. (2013). Treatment of knee osteoarthritis with autologous Mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 95(12), 1535–1541. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318291a2da>
 9. Lee, W., Kim, H. J., Kim, K., Kim, G. B., & Jin, W. (2019). Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived Mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A phase I/II, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 8(6), 504–511. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0122>
 10. Freitag, J., Bates, D., Wickham, J., Shah, K., Huguenin, L., Tenen, A., Paterson, K., & Boyd, R. (2019). Adipose-derived Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Regenerative Medicine*, 14(3), 213–230. <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0161>
 11. Kuah, D., Sivell, S., Longworth, T., James, K., Guermazi, A., Ciuttini, F., Wang, Y., Craig, S., Comin, G., Robinson, D., & Wilson, J. (2018). Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis: A randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study. *Journal of Translational Medicine*, 16, Article 49. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1420-z>
 12. Matas, J., Orrego, M., Amenabar, D., Infante, C., Tapia-Limonchi, R., Cadiz, M. I., Alcayaga-Miranda, F., González, P. L., Muse, E., Khoury, M., Figueroa, F. E., & Espinoza, F. (2019). Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for knee osteoarthritis. *Stem cells translational medicine*, 8(5), 441–449. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0053>
 13. Freitag, J., Chamberlain, M., Wickham, J., Shah, K., Ciuttini, F., Wang, Y., Solterbeck, A., et al. (2024). Safety and efficacy of an allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell preparation in the treatment of knee osteoarthritis: A Phase I/IIa randomised controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage Open*, 6(3), 100500. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2024.100500>
 14. Al-Najar, M., Khalil, H., Al-Ajlouni, J., Al-Antary, E., Hammad, M., Rahmeh, R., Alhattab, D., Samara, O., Yasin, M., & Abdullah, A. A. (2017). Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: A phase I/II study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 12, Article 190. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6>

Стаття надійшла до редакції 30.03.2026	Отримано після рецензування 30.06.2026	Прийнято до друку 06.07.2026
---	---	---------------------------------

INTRA-ARTICULAR ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS AND ALLOGENEIC MESENCHYMAL STROMAL CELLS FOR KNEE OSTEOARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF CLINICAL STUDIES

O. A. Burianov, T. M. Omelchenko, Yu. L. Sobolevskiy, M. I. Zahorodnyi, M. O. Bazarov, L. V. Khimion

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

✉ Olexandr Burianov, MD, Prof.: kaftraum@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

✉ Taras Omelchenko, MD, DSc: tnomelchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1722-0803>

✉ Yuriy Sobolevskiy, PhD: soburik@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-8690-8620>

✉ Maksym Zahorodnyi: kaftraum@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9830-498X>

✉ Murat Bazarov: bazarovmurat71@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3473-3267>

✉ Liudmyla Khimion: ludmilahimion@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7699-8725>