

Методологія обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних інтервенційних технологій

Страфун С.С.¹, Голюк Є.Л.¹ ✉

Резюме. Актуальність. Діагностика остеоартрозу кульшового та колінного суглобів станом на сьогодні, здавалось би, є досить вивченим питанням. Рентгенографія, магнітно-резонансна томографія, ультрасонографія – кожен з цих методів дозволяє поставити діагноз. В той же час, застосування нових методів лікування остеоартрозу потребує нових підходів до його діагностики. **Завданням** нашої роботи була розробка методології обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при лікуванні із застосуванням регенеративних технологій. **Матеріалом** для дослідження стали історії хвороби 233 пацієнтів з остеоартрозом та 58 пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів, при цьому застосовували клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. **Результати.** Основу методології клінічного обстеження пацієнтів при застосуванні регенеративних технологій становить заповнення опитувальників якості життя. Особливістю методології лабораторного обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій є проведення онкоскринінгу у разі застосування біотехнологічних продуктів, що містять ММСК, з визначенням епігенетичних маркерів ризику онкогенезу у вигляді мікроРНК. **Висновки.** В методології інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом є наступна послідовність: ключовим є рентгенологічне обстеження з встановленням стадії остеоартрозу за класифікацією Келлгрена – Лоуренса та подальшим УЗД та МРТ-обстеженням з метою оцінки обсягу ураження м'яких тканин кульшового та колінного суглоба, субхондральної кістки та параартикулярних структур. У пацієнтів з асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій ключовим є МРТ-дослідження з подальшим рентгенологічним та УЗД-обстеженням.

Ключові слова: остеоартроз, асептичний некроз, кульшовий суглоб, колінний суглоб, регенеративні технології

Вступ

Діагностика остеоартрозу кульшового та колінного суглобів станом на сьогодні, здавалось би, є досить вивченим питанням. Рентгенографія, магнітно-резонансна томографія, ультрасонографія – кожен з цих методів дозволяє поставити діагноз [1].

В той же час, застосування нових методів лікування остеоартрозу потребує нових підходів до його діагностики [2]. Основною проблемою

при остеоартрозі є суттєве погіршення якості життя пацієнта. Слід зазначити, що погіршення якості життя не завжди корелює з результатами об'єктивних методів дослідження. Симптоми остеоартрозу є досить індивідуальними та варіюють не лише залежно від стадії, а й від віку, статі, способу життя [3].

Отже, незважаючи на значні досягнення в діагностиці остеоартрозу, її особливості при застосуванні регенеративних технологій потребують з'ясування багатьох невіршених питань.

Наприклад, однією з актуальних проблем при використанні регенеративних технологій є питання онкогенності, особливо при застосуванні біотехнологічних продуктів, що містять стовбурові

✉¹ Голюк Є.Л., bolyuk@yaboo.com

¹ ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна

клітини. Сучасні дослідження дедалі частіше вказують на провідну роль епігенетичних структур у питанні онкогенезу [4-6]. Останніми роками найбільш перспективним напрямком вважається вивчення ролі мікроРНК як епігенетичного фактору, який відіграє одну з провідних ролей в розвитку онкологічних захворювань [7].

Щодо діагностики асептичного некрозу, МРТ справедливо вважається основним обстеженням для раннього виявлення захворювання та визначення тактики лікування. Рентгенографія, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія та сцинтиграфія описуються в переважній більшості літературних джерел, як допоміжні методи обстеження [8]. Дане твердження є актуальним і при застосуванні регенеративних технологій.

Метою нашої роботи було розробити методологію обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій.

Матеріали та методи

Застосування опитувальників якості життя. Було опитано 291 пацієнта з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів, яким проводилося лікування в науково-практичному центрі тканинної та клітинної терапії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» в період з 2015 по 2023 роки.

Структура груп пацієнтів за нозологіями (рис. 1):

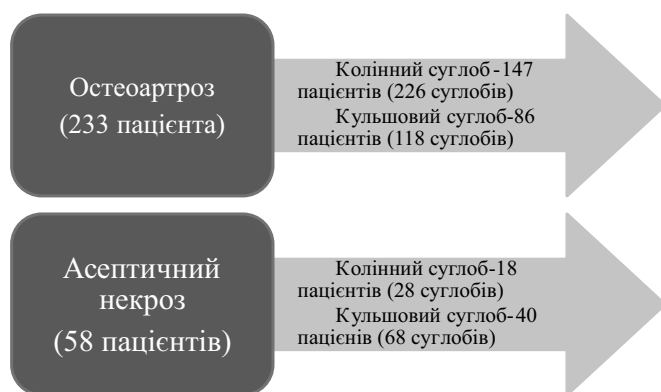


Рис. 1. Структура груп пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів, яким проводилося клінічне обстеження за допомогою опитувальників якості життя при застосуванні регенеративних технологій.

Оцінка вираженості больового синдрому проводилась за допомогою шкали Visual analogue scale (VAS, за 10-ти бальною шкалою) – ВАШ.

З метою оцінки якості життя пацієнтів були проаналізовані наступні шкали [9]:

Для колінного суглоба:

- Knee Society Score
- Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

- Oxford Knee Score

- IKDC Subjective Knee Evaluation Form

- WOMAC

- Tegner Lysholm Knee Scoring Scale

Для кульшового суглоба:

- Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS)

- Oxford Hip Score

- WOMAC

- Harris Hip Score

Результати опитування для Knee Society Score оцінювали наступним чином:

- Менше 60 балів – незадовільно;

- 60–69 балів – задовільно;

- 70–79 балів – добре;

- 80–100 балів – відмінно.

Результати опитування для Oxford Knee Score та Oxford Hip Score оцінювали наступним чином:

Від 0 до 19 балів – важкий перебіг остеоартрозу кульшового або колінного суглоба;

Від 20 до 29 балів – перебіг остеоартрозу середньої важкості;

Від 30 до 39 балів – легкий перебіг остеоартрозу;

Від 40 до 48 балів – функція суглоба задовільна.

Оцінка результатів опитування для Tegner Lysholm Knee Scoring Scale проводилася наступним чином:

< 64 балів – незадовільно;

65–83 балів – задовільно;

84–94 балів – добре;

95–100 балів – відмінно.

Оцінка результатів опитування для Harris Hip Score проводилася наступним чином:

< 70 балів – незадовільно;

70–79 балів – задовільно;

80–89 балів – добре;

90–100 балів – відмінно.

Оцінка результатів опитування для шкал Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) та Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) проводилася згідно наступних формул для кожного блоку запитань:

- Біль: $100 - \text{середній бал } (P1 - P10) \times 100 / 4 =$ Індекс больового синдрому;

- Симптоми: $100 - \text{середній бал } (S1 - S5) \times 100 / 4 =$ Індекс симптомів;

- Функція, повсякдення життя: $100 - \text{середній показник } (A1 - A17) \times 100 / 4 =$ Індекс функції та повсякденного життя

- Спортивні та розважальні заходи: $100 - \text{середній бал (SP1-SP4)} \times 100 / 4 = \text{Індекс спортивного життя та розважальні заходи}$

- Якість життя: $100 - \text{середній бал (Q1-Q4)} \times 100 / 4 = \text{Індекс якості життя}$

Оцінка результатів опитування для шкали WOMAC для кульшового та колінного суглобів проводилася згідно наступних формул для кожного блоку запитань:

- Біль: $100 - \text{середній бал (P1 - P10)} \times 100 / 4 = \text{Індекс больового синдрому};$

- Симптоми: $100 - \text{середній бал (S1 - S5)} \times 100 / 4 = \text{Індекс симптомів};$

- Функція, повсякдення життя: $100 - \text{середній показник (A1 - A17)} \times 100 / 4 = \text{Індекс функції та повсякденного життя}$

Оцінка та інтерпретація результатів опитування для шкали IKDC Subjective Knee Evaluation Form суглобів проводилася згідно наступної формули:

Індекс = сума балів, отримана при опитуванні / максимально можлива сума балів * 100

Лабораторне обстеження та онкоскринінг пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій. Усім пацієнтам з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів (291 пацієнт), незалежно від варіанту застосування регенеративних технологій проводили загальний аналіз крові не раніше, ніж за 2 тижні до забору біологічного матеріалу, при необхідності – біохімічний аналіз крові.

74 пацієнтам, в лікуванні яких використовували біотехнологічні продукти, що містять мезенхімальні стовбурові клітини, проводили онкоскринінг, що складався з двох етапів:

1. Аналіз клініко-генеалогічних даних.

2. Дослідження профілю експресії мікроРНК для скринінгу найбільш розповсюджених новоутворень.

При наявності у пацієнта в спадковому анамнезі онкологічного захворювання, проводили дослідження профілю експресії мікроРНК для скринінгу найбільш розповсюджених новоутворень. Дане дослідження провели у 36 пацієнтів, яким планувалося введення біотехнологічних продуктів, що містять мезенхімальні стовбурові клітини. Дослідження проводили в ТОВ Клініка персоналізованого дизайну діагностики та терапії «Онкогераностика» (ліцензія: наказ МОЗ № 256 від 10.03.2017).

З метою дослідження експресії панелі мікроРНК у сироватці крові застосовували метод зворотнотранскрипційної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) у реальному часі на системі виявлен-

ня AppliedBiosystems 7500 HT FastReal-Time PCR System з використанням TaqManMicroRNAAssay. Виділення тотальної РНК з сироватки проводили за допомогою комерційного набору «NucleoSpin®miRNAPlasma» (MACHEREY-NAGEL, Німеччина). Загальну РНК виділяли з клітин за допомогою комерційного набору «Рибо-золь» (Амплісенс). Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі «NanoDrop 2000c Spectrophotometer» (ThermoScientific, USA). кДНК синтезували з використанням набору для зворотньої транскрипції TaqMan. Отриману в результаті зворотньої транскриптазної реакції кДНК використано в кількісній ПЛР, яку проводили в трьох повторях. Відносну експресію досліджуваних мікроРНК обраховували за методикою Livak. З метою нормалізації результатів було обрано рівень експресії мікроРНК RNU48. Середнє для триплікатів граничне значення циклу (Ct) досліджуваної мікроРНК нормалізували відносно Ct ендogenous контролю. Зміну експресії мікроРНК певну кількість разів порівняно з контролем, обчислювали за формулою $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Обробка результатів проводилася за допомогою програми MicrosoftExcel і представлена у графічному вигляді. Визначали рівень мікроРНК 21, 182 та 214. При наявності в анамнезі у пацієнта хронічних супутніх захворювань, проводили визначення показників системи згортання крові та біохімічних показників сироватки крові з визначенням наступних показників.

Інструментальне обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій.

Рентгенологічне обстеження. Рентгенологічне дослідження виконували в усіх 291 пацієнта з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів. При обстеженні кульшового суглоба виконували рентгенографію в прямій проекції та проекції за Лауенштейном. При обстеженні колінного суглоба виконували рентгенографію в прямій та боковій проекції без навантаження та з навантаженням. Обстеження проводилося на рентгенапараті Multix Pro Top (U = 90 кВ).

Для оцінки стану суглоба визначали типові ураження, а саме, звуження суглобової щілини, наявність кист, склероз субхондральної кісткової тканини, наявність остеофітів, при асептичному некрозі – зону ураження, наявність чи відсутність ознак колапсу.

З метою оцінки стадії остеоартрозу використовували класифікацію вираженості радіологічних змін Келлгрена – Лоуренса [10-13]:

0 – ураження відсутні;

- 1 – дрібні остеофіти;
- 2 – виражені остеофіти;
- 3 – великі остеофіти та помірне звуження суглобової щілини;
- 4 – дуже великі остеофіти, суглобова щілина дуже звужена, субхондральний остеосклероз.

Ультразвукове обстеження. Ультразвукове дослідження використовували в усіх пацієнтів, яким було показано застосування регенеративних технологій з метою виявлення ушкоджень м'якотканинних структур кульшового та колінного суглобів. Для ультразвукового обстеження використовували апарати Vinno 6 та Sonoscare Portable. При обстеженні кульшового суглоба використовували наступні позиції [14]: передня діагональна площина; передня поперечна площина; латеральна (проксимальна) поздовжня площина; латеральна (дистальна) поздовжня площина; задня поздовжня площина. При обстеженні колінного суглоба використовували наступні позиції: наднадколінникова поздовжня площина; наднадколінникова поперечна площина; наднадколінникова поперечна тангенціальна площина; піднадколінникова поздовжня площина; піднадколінникова поперечна площина; підколінна центральна поздовжня площина; підколінна медіальна поздовжня площина; підколінна латеральна поздовжня площина; підколінна поперечна проксимальна площина; підколінна поперечна дистальна площина; латеральна поздовжня площина; медіальна поздовжня площина.

При обстеженні кульшового суглоба за допомогою розміщення датчика в передній діагональній площині оцінювали стан передньої частини капсули кульшового суглоба, визначали наявність синовіїту, візуалізували губу вертлюжної западини, прямий та кравецький м'яз, м'яз-напружувач широкої фасції стегна та клубово-поперековий м'яз.

За допомогою розміщення датчика у передній поперечній площині оцінювали стан передньої напівсфери головки стегнової кістки, візуалізували стегнову артерію, суглобову капсулу, прямий та кравецький м'яз, клубово-поперековий м'яз.

При положенні датчика у латеральній (проксимальній) поздовжній площині оцінювали стан латеральної напівсфери головки стегнової кістки та візуалізували верхівку великого вертлюга, широку фасцію стегна, капсулу суглоба, середній та малий сідничні м'язи.

За допомогою розміщення датчика у латеральній (дистальній) поздовжній площині візуалізували великий вертлюг та сумку великого вертлюга.

При розміщенні датчика у задній поздовжній площині візуалізували головку стегнової кістки, суглобову капсулу та сідничні м'язи.

При обстеженні колінного суглоба при розміщенні датчика у наднадколінникової поздовжній площині визначали наднадколінникову сумку та оцінювали стан сухожилка чотирьохголового м'язу стегна. При розміщенні датчика у наднадколінникової поперечній площині визначали наявність синовіїту та хондроматозних тіл. У наднадколінникової поперечній тангенціальній площині візуалізували стегново-надколінниковий суглоб.

За допомогою розміщення датчика у піднадколінникової поздовжній площині оцінювали стан нижнього полюсу надколінка, горбистості великогомілкової кістки, зв'язки надколінка, препателлярної сумки. У піднадколінникової поперечній площині оцінювали жирове тіло та зв'язку наколінника. При розміщенні датчика у підколінній центральній поздовжній площині оцінювали жирове тіло підколінної ямки. А також візуалізували каудальну та середню частину задньої хрестоподібної зв'язки, оцінювали стан задньої частини капсули колінного суглоба.

У підколінній медіальній поздовжній площині візуалізували задній ріг медіального меніска, наявність кісти меніска або кісти Бейкера. За допомогою підколінної латеральної поздовжньої площини візуалізували задній ріг латерального меніска та суглобову капсулу.

При розміщенні датчика у підколінній поперечній проксимальній площині візуалізували місце кріплення передньої хрестоподібної зв'язки до стегнової кістки, а також підколінну артерію. У підколінній поперечній дистальній площині оцінювали стан задньої частини капсули колінного суглоба, суглобової капсули та візуалізували місце кріплення задньої хрестоподібної зв'язки до великогомілкової кістки, судинно-нервовий пучок та обидві головки литкових м'язів.

За допомогою розміщення датчика у латеральній поздовжній площині оцінювали стан латеральної частини капсули та зв'язкового апарату колінного суглоба (латеральну колатеральну зв'язку). У медіальній поздовжній площині оцінювали стан медіальної частини капсули колінного суглоба та медіальної колатеральної зв'язки.

Магнітно-резонансна томографія. Протокол МРТ-сканування колінного суглоба включав наступні режими – T1W1, PDfs зважені сагітальні, корональні та аксіальні томограми колінного суглоба.

Протокол МРТ-сканування кульшового суглоба включав T1, PDfs зважені сагітальні, корональні та аксіальні томограми кульшових суглобів.

Дослідження проводилося на 1,5 Тл МРТ системі Магнетом Аванто fit (виробництва Siemens, Німеччина).

При обстеженні кульшового суглоба у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом оцінювали наступні параметри: стан головки стегнової кістки, а саме її форму, наявність патологічних МР-сигналів, їх розміри, стан кісткового мозку навколо вогнища, наявність крайових кісткових розростань; стан кульшової западини, а саме її форма, конгруентність суглобових поверхонь головки та западини; стан субхондральних відділів вертлюгової западини, визначення ділянок кистоподібної перебудови; стан суглобової щілини; стан суглобового хряща – його висота, інтенсивність сигналу; стан суглобової губи – МР-сигнал, контури суглобової губи; стан порожнини кульшового суглоба, вміст рідини у ній; стан ішіо-фemorального простору; стан параартикулярних м'яких тканин; стан шийки стегнової кістки; стан сухожилків сідничних м'язів.

При обстеженні колінного суглоба у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом оцінювали наступні параметри: стан кісток, які формують колінний суглоб, їх форма і положення; стан суглобової щілини; стан суглобових поверхонь, наявність кісткових остеофітів виростків стегнової та великогомілкової кісток; стан суглобового хряща, що покриває виростки стегнової і великогомілкової кістки, надколінник, однорідність сигналу; стан медіального меніска – гомогенність структури, наявність ділянок підвищеної інтенсивності, положення; стан латерального меніска – гомогенність структури, наявність ділянок підвищеної

інтенсивності, положення; стан передньої хрестоподібної зв'язки – форма і положення, МР-сигнал; стан задньої хрестоподібної зв'язки – форма і положення, МР-сигнал; стан колатеральних зв'язок, їх товщину і характеристики сигналу; стан зв'язок надколінка; наявність рідини в заворотах, сумках та в порожнині суглоба; стан надколінка, його тип (за Wiberg); стан блоку стегнової кістки, наявність диспластичних ознак; індекс Інссалл – Салваті; стан кортикального субхондрального шару, його контури і товщину, змін сигналу.

Для оцінки стану кульшового та колінного суглобів при МРТ використовували наступні шкали:

- Класифікація асептичного некрозу головки стегнової кістки за Ficat and Arlet [15-17],
- Класифікація асептичного некрозу за ARCO [18-19],
- Класифікація асептичного некрозу за Steinberg [20],
- Класифікація асептичного некрозу за Mitchell [21-23].

Для прогнозування перебігу асептичного некрозу головки стегнової кістки та визначення показань до застосування регенеративних технологій використовували класифікацію Japanese Investigation Committee [24] (рис. 2):

Згідно зазначеної класифікації обсяг ураження головки стегнової кістки відповідає типам А, В та С. Тип С в свою чергу розподіляється на тип С1 та С2. Також виділяють преколаптоїдну та колаптоїдну стадію.

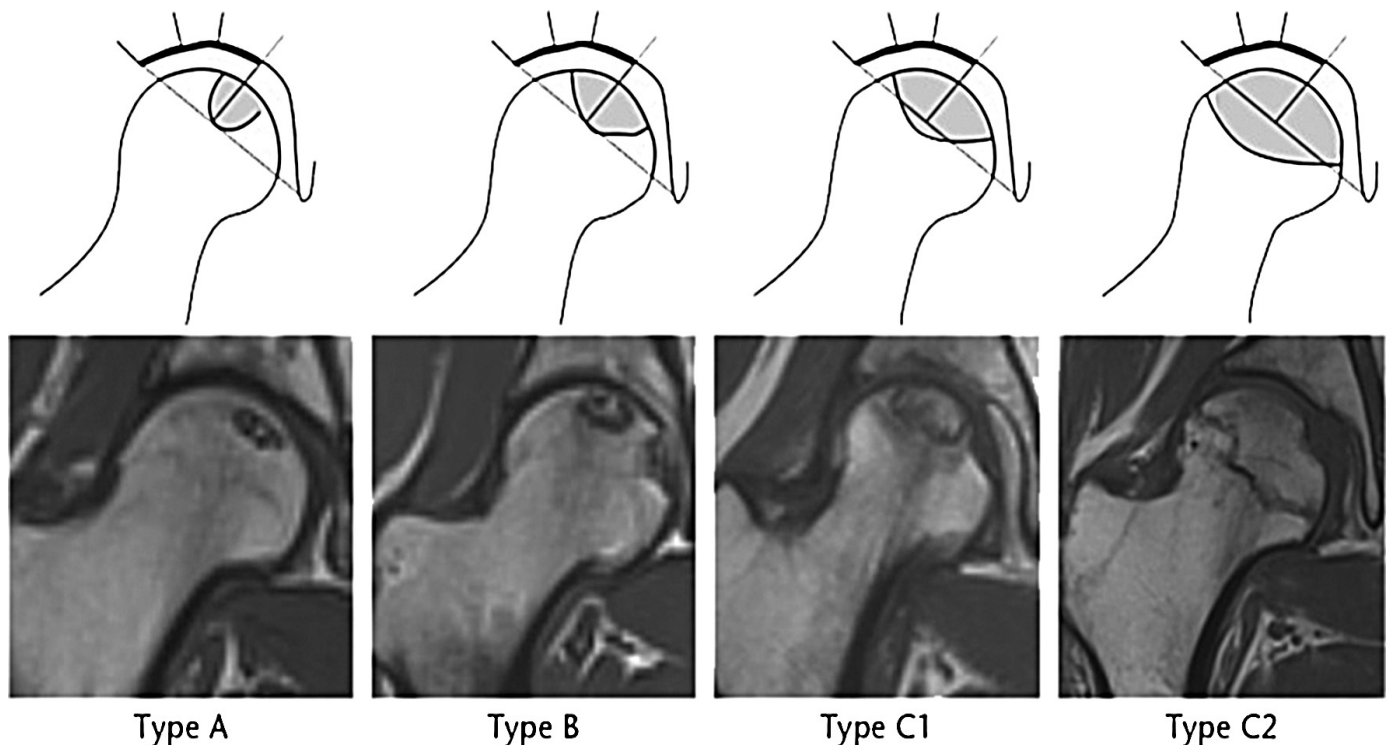


Рис. 2. Класифікація асептичного некрозу головки стегнової кістки Japanese Investigation Committee [24].

Результати та обговорення

Оцінка результатів застосування опитувальників з визначення якості життя пацієнтів. Результати опитування пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів (рис. 3):

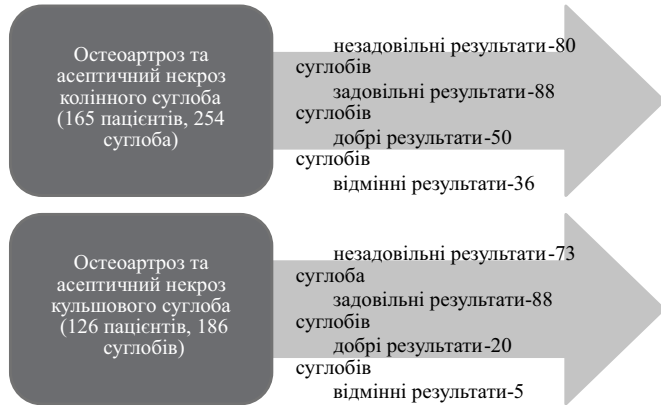


Рис. 3. Результати опитування пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів за допомогою опитувальників якості життя

Інтерпретація результатів застосування опитувальників у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів, незалежно від варіанту опитувальника проводилася наступним чином:

- при незадовільних результатах пацієнт потребує додаткового обстеження (УЗД, рентгенографія, МРТ) для вирішення питання про доцільність застосування регенеративних технологій або одного з варіантів оперативного лікування;
- при задовільних результатах пацієнт потребує додаткового обстеження (УЗД, рентгенографія, МРТ) для вирішення питання про тактику застосування регенеративних технологій;
- при добрих результатах пацієнт потребує додаткового обстеження (УЗД, рентгенографія, МРТ) з метою подальшого динамічного спостереження та вирішення питання про застосування регенеративних технологій з профілактичною метою;
- при відмінних результатах пацієнт потребує динамічного спостереження.

Оцінка результатів лабораторного обстеження пацієнтів. Завданням лабораторного обстеження є не лише дослідження стану пацієнта, але й визначення можливості виготовлення біотехнологічного продукту. Так, протипоказанням до застосування регенеративних технологій були наступні результати загального та біохімічного аналізів крові:

Абсолютні:

- ✓ Вміст тромбоцитів у крові менше, ніж $50 \times 10^9 / \text{л}$

- ✓ Гіпофібриногенемія
- ✓ Септицемія

Відносні

- ✓ $\text{Hb} < 100 \text{ г/л}$
- ✓ Вміст тромбоцитів у крові менше, ніж $105 \times 10^9 / \text{л}$

Представляємо приклад результатів онкоскринінгу пацієнта (рис. 4-7):

АНАЛІЗ КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИХ ДАНИХ

На основі аналізу клініко-генеалогічних даних, викладених пробандом Пацієнт С, складено родовід трьох поколінь його сім'ї.

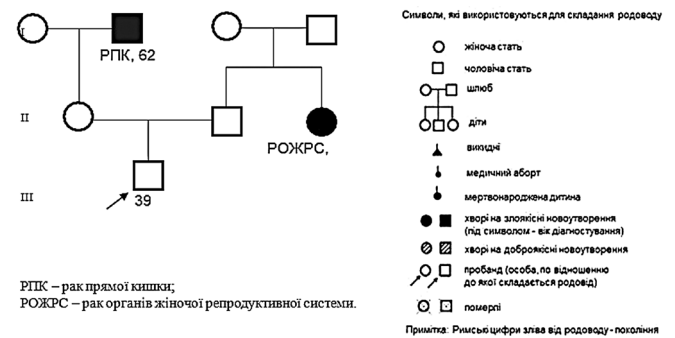


Рис. 4. Схема аналізу клініко-генеалогічних даних пацієнта, якому виконувався онкоскринінг з метою виявлення протипоказань до застосування регенеративних технологій.

Легенда родоводу: пробанд – практично здоровий, має хворих на рак родичів II ступеня спорідненості: тітка по батьківській лінії (рак органів жіночої репродуктивної системи), дід по материнській лінії (рак прямої кишки). Висновок. Згідно інформації отриманої від пробанда випадки раку у родичів є спорадичними.

Визначення рівня мікроРНК

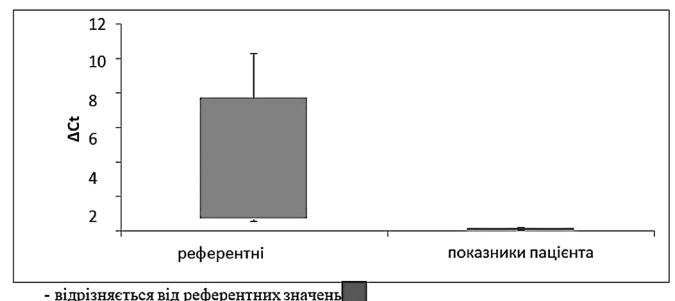
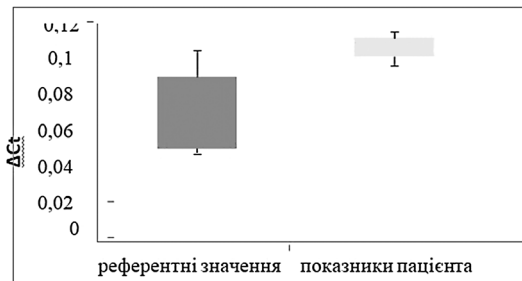


Рис. 5. Показники експресії мікроРНК 21, мішенню якої є онкогени (NANOG, с-Мус, BCL-2, SP1) та онкосупресори (β -катенін, AP2) пацієнта, якому проводився онкоскринінг з метою виявлення протипоказань до застосування регенеративних технологій

Ці гени відповідають за реакцію клітин у відповідь на зовнішні фактори, відновлення пошкоджень ДНК та проходження клітинного циклу. Зміни епігенетичної регуляції зазначених генів спостерігаються ще до появи клінічних ознак гормонзалежних злоякісних новоутворень.

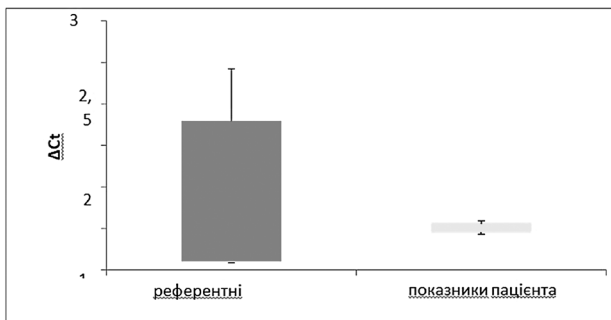


- у межах референтних значень

Рис. 6. Показники експресії мікроРНК 214, мішенню якої є онкогени (STAT3, mTOR, AKT) та онкосупресори (Rb1, PTEN) пацієнта, якому проводився онкоскринінг з метою виявлення протипоказань до застосування регенеративних технологій

Порушення експресії цих генів призводить до зміни проліферативної активності клітин та їх адгезивних властивостей, а також до ангиогенезу.

Зміни епігенетичної регуляції зазначених генів спостерігаються ще до появи клінічних ознак багатьох злоякісних новоутворень.



- у межах референтних значень

Рис. 7. Показники експресії мікроРНК 182, мішенню якої є онкогени (RAB27A, NF-κB, E2F6) та онкосупресори (CEBPA, p53, BRCA1) пацієнта, якому проводився онкоскринінг з метою виявлення протипоказань до застосування регенеративних технологій.

Зміни епігенетичної регуляції зазначених генів асоційовані з порушеннями клітинного циклу, метаболічної активності клітин, а також вивільнення ними різноманітних сигнальних молекул у кровоносне русло.

Зміни епігенетичної регуляції зазначених генів

спостерігаються ще до появи клінічних ознак багатьох злоякісних новоутворень.

Інтерпретацію результатів епігенетичного дослідження проводили наступним чином:

- При відсутності відхилень досліджуваних мікроРНК від референтних значень (відсутній ризик стимулювання виникнення онкозахворювань) – лікування за допомогою біотехнологічних продуктів, що містять МСК не протипоказане – 1 група;

- При відхиленні однієї з трьох досліджуваних мікроРНК від референтних значень (відсутній ризик стимулювання виникнення онкозахворювань) – лікування за допомогою біотехнологічних продуктів, що містять МСК не протипоказане, показаний онкоскринінг в динаміці через 6-12 міс – 2 група;

- При відхиленні двох з трьох досліджуваних мікроРНК від референтних значень (незначний ризик стимулювання виникнення онкозахворювань) – лікування за допомогою біотехнологічних продуктів, що містять МСК не протипоказане та можливе після проходження пацієнтом профілактичного медичного огляду у суміжних спеціалістів, показаний онкоскринінг 1 раз/3-6 місяців – 3 група;

- При відхиленні всіх трьох досліджуваних мікроРНК від референтних значень (значний ризик стимулювання виникнення онкозахворювань) – лікування за допомогою біотехнологічних продуктів, що містять МСК протипоказане, показане проходження пацієнтом профілактичного медичного огляду у суміжних спеціалістів, та онкоскринінг 1 раз/3-6 місяців – 4 група.

Результати дослідження пацієнтів представлені у таблиці 1:

Таблиця 1.

Результати обстеження пацієнтів, яким проводився онкоскринінг з метою виявлення протипоказань до застосування регенеративних технологій

Група ризику	1	2	3	4
Кількість пацієнтів	19	12	4	1

Оцінка результатів інструментального обстеження пацієнтів. Методологія інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій включає наступні кроки (рис. 8):

Методологія інструментального обстеження пацієнтів з асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій має наступну послідовність (рис. 9):

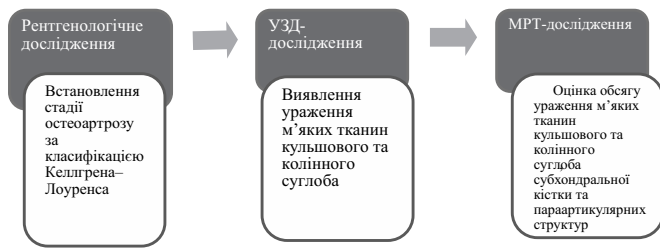


Рис. 8. Схема методології інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій

Таким чином, методологія обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій традиційно включає клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, але має свої особливості.

Особливістю клінічного обстеження є застосування опитувальників якості життя, як ключового діагностичного прийому для оцінки стану пацієнта, якості його життя та ефективності застосування регенеративних технологій. Особливістю лабораторного обстеження є дослідження ризику онкогенезу у пацієнтів при застосуванні регенеративних технологій. Особливістю інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів є наступна послідовність дій: ключовим для інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом при застосуванні регенеративних технологій є рентгенологічне обстеження з встановленням стадії остеоартрозу за класифікацією Келлгрена – Лоуренса. УЗД-обстеження та МРТ-дослідження є допоміжними та застосовуються з метою виявлення та оцінки обсягу ураження м'яких тканин кульшового та колінного суглоба для визначення тактики застосування регенеративних технологій; ключовим для інструментального обстеження пацієнтів з асептичним некрозом при застосуванні регенеративних технологій є МРТ-дослідження, оскільки за його допомогою крім діагностичних параметрів можливо визначити тактику та прогностичні критерії ефективності застосування регенеративних технологій. Рентгенологічне та УЗД-обстеження у пацієнтів з асептичним некрозом є допоміжними.

Розроблена методологія обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів є основою для подальшої розробки персоналізованого підходу до застосування регенеративних технологій.



Рис. 9. Схема методології інструментального обстеження пацієнтів з асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій

Висновки

1. Розроблено методологію клінічного, лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій, в тому числі з урахуванням особливостей обстеження пацієнтів дитячого та підліткового віку з патологією кульшового та колінного суглобів.

2. Розроблено критерії оцінювання результатів застосування методології клінічного, лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій.

3. Основу методології клінічного обстеження пацієнтів при застосуванні регенеративних технологій становить заповнення опитувальників якості життя, результати якого можуть оцінюватися, як «незадовільні», «задовільні», «добрі» та «відмінні».

4. Особливістю методології лабораторного обстеження пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій є проведення онкоскринінгу у разі застосування біотехнологічних продуктів, що містять ММСК, з визначенням епігенетичних маркерів ризику онкогенезу у вигляді мікроРНК.

5. Методологія інструментального обстеження пацієнтів з остеоартрозом кульшового та колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій має наступну послідовність: ключовим є рентгенологічне обстеження з встановленням стадії остеоартрозу за класифікацією Келлгрена – Лоуренса та подальшим УЗД та МРТ-обстеженням з метою оцінки обсягу ураження м'яких тканин кульшового та колінного суглоба, субхондральної кістки та параартикулярних структур.

6. Методологія інструментального обстеження пацієнтів з асептичним некрозом кульшового та

колінного суглобів при застосуванні регенеративних технологій має наступну послідовність: ключовим є МРТ-дослідження з подальшим рентгенологічним та УЗД-обстеженням.

References

1. Katz JN, Kaetlyn R, Arant BA, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021 Feb 9;325(6):568-78. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
2. Sadri B, Nouraein Sh, Hossein-Khannazer N, Mohammadi J, Vosough M. Current and novel theranostic modalities for knee osteoarthritis. *Sechenov Medical Journal*. 2021;12(3):17-30. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.293.03.
3. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37(120):64-72. PMID: 31621574.
4. Elbehidy RM, Youssef DM, El-Shal AS, Shalaby SM, Sherbiny HS, Sherief LM, Akeel NE. MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children. *Mol. Immunol*. 2016 Mar;71:107-114. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.12.015.
5. Ameis D, Khoshgoo N, Iwasiew BM, Snarr Ph, Keijzer R. MicroRNAs in Lung Development and Disease *Paediatr Respir Rev*. 2017 Mar;22:38-43. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.12.002.
6. Hackl M, Heilmeyer U, Weilner S, Grillari J. Circulating microRNAs as novel biomarkers for bone diseases – Complex signatures for multifactorial diseases? *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Sep;432:83-95. DOI: 10.1016/j.mce.2015.10.015.
7. Lukianova NYu, Borikun TV, Basas VM, Yalovenko TM, Zadvornyi TV, Malyshok NV, et al. Circulating miRNAs: prospects of use for early diagnosis and monitoring of the tumor process. *Oncology*. 2019;21(3):181-91. Available from: <https://www.oncology.kiev.ua/article/8001/cirkulyuyuchimikrornk-perspektivi-vikoristannya-dlya-rannoi-diagnostiki-ta-monitoringu-perebigu-puxlinnogo-procesu>.
8. Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, Kotela I, Krakowiak J, Hordowicz M, Kotela A. Avascular Necrosis of Femoral Head-Overview and Current State of the Art. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun;19(12):7348. Doi: 10.3390/ijerph19127348.
9. Berber O, Gooding CR, Kurer MHJ. Orthopaedic Outcome Scores. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Oct;90(7):623-4. DOI: 10.1308/003588408X317977a.
10. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502. DOI:10.1136/ard.16.4.494.
11. Kohn M, Sassoon A, Fernando N. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2016;474(8):1886-93. DOI:10.1007/s11999-016-4732-4.
12. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra S. Differences in Descriptions of Kellgren and Lawrence Grades of Knee Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1034-6. DOI:10.1136/ard.2007.079020.
13. Sangha O. Epidemiology of Rheumatic Diseases. *Rheumatology*. 2000;39(2):3-12. DOI:10.1093/rheumatology/39.suppl_2.3.
14. Хинцман Й, Купац П. УЗИ опорно-двигательного аппарата: стандартные плоскости сканирования; пер. с нем. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 144 с.
15. Khintzman Y, Kupats P. Ultrasound of the musculoskeletal system: standard scanning planes; lane from German. 3-e izd. М.: MYeDpress-inform; 2019. 144 s. [in Russian].
16. Ombregt L, Bisschop P, ter Veer HJ. A system of orthopaedic medicine. 2th ed. Churchill Livingstone; 2002. 1360 p.
17. Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. In Brief: Ficat Classification: Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Sep;470(9):2636-9. DOI:10.1007/s11999-012-2416-2.
18. Mostofi SB. Who's Who in Orthopedics. Springer Science; 2005. 406 p.
19. Murphey M, Foreman K, Klassen-Fischer M, Fox M, Chung E, Kransdorf M. From the Radiologic Pathology Archives Imaging of Osteonecrosis: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2014;34(4):1003-28. DOI:10.1148/rg.344140019.
20. Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen ChH, Cheng EY, Cui Qu, et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplasty*. 2020;35(4):933-40. DOI:10.1016/j.arth.2019.11.029.
21. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77(1): 34-41. DOI: 10.1302/0301-620X.77B1.7822393.
22. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, Spritzer CE, Alavi A, Steinberg ME, et al. Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology*. 1987 Mar;162(3):709-15. DOI: 10.1148/radiology.162.3.3809484.
23. Dähnert W. Radiology review manual. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1264 p.
24. Khanna AJ, Yoon TR, Mont MA, Hungerford DS, Bluemke DA. Femoral Head Osteonecrosis: Detection and Grading by Using a Rapid MR Imaging Protocol. *Radiology*. 2000 Oct;217(1):188-92. DOI: 10.1148/radiology.217.1.r00oc26188.
25. Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Kawai T, Goto K, Tanaka S, et al. Classification of osteonecrosis of the femoral head: who should have surgery? *Bone Joint Res*. 2019;8:451-8. DOI: 10.1302/2046-3758.810.BJR-2019-0022.R1.

Methodology of Examination of Patients with Osteoarthritis and Aseptic Necrosis of Hip and Knee Joints when Using Regenerative Interventional Technologies

Strafun S.S.¹, Holiuk Ye.L.¹

¹SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine», Kyiv

Summary. Background. Diagnosis of osteoarthritis of the hip and knee joints, as of today, would seem to be a well-studied issue. Radiography, magnetic resonance imaging, ultrasonography – each of these methods makes it possible to make a diagnosis. At the same time, the use of new methods of treatment of osteoarthritis requires new approaches to its diagnosis. **Objective:** to develop a methodology for examining patients with osteoarthritis and aseptic necrosis of the hip and knee joints during treatment with regenerative technologies. **Material and Methods.** The material for the study was case histories of 233 patients with osteoarthritis and 58 patients with osteoarthritis of the hip and knee joints. Clinical, laboratory, and instrumental research methods were used. **Results.** The methodology of clinical examination of patients when using regenerative technologies is based on filling out quality of life questionnaires. A feature of the methodology of laboratory examination of patients with osteoarthritis and aseptic necrosis of the hip and knee joints when using regenerative technologies is oncological screening in the case of the use of biotechnological products containing MSCs, with the determination of epigenetic markers of the risk of oncogenesis in the form of miRNA. **Conclusions.** The methodology of the instrumental examination of patients with osteoarthritis is as follows: the key is an X-ray examination with the establishment of the stage of osteoarthritis according to the Kellgren-Lawrence classification and the subsequent ultrasound and MRI examination in order to assess the extent of damage to the soft tissues of the hip and knee joints, subchondral bone and paraarticular structures. In patients with aseptic necrosis of the hip and knee joints, when using regenerative technologies, the key is an MRI study followed by X-ray and ultrasound examination.

Key words: osteoarthritis; avascular necrosis; hip joint; knee joint; regenerative technologies.