

УДК: 616.72-007.248:616.728.2:616.728.3:616.72-089.843
 HTTPS://DOI.ORG/10.37647/0132-2486-2021-110-3-20-27

Концептуальні засади застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів

Голюк Є.Л.¹ ✉, Поляченко Ю.В.¹, Страфун С.С.¹,
 Гайович І.В.¹, Пиєничий Т.Є.¹

Резюме. Нами розроблено робочу класифікацію біотехнологічних продуктів, визначено концептуальні засади їх використання при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів, визначено напрямки подальшого вивчення та аналізу результатів застосування регенеративних технологій при цих захворюваннях. Основні концептуальні засади застосування таких технологій передбачають як покращення технік введення, так і подальше вивчення та удосконалення біотехнологічних продуктів, які застосовуються для лікування цих захворювань, а диференційований підхід повинен об'єднати в собі принципи доказової та персоналізованої медицини.

Ключові слова: остеоартроз; асептичний некроз; кульшовий суглоб; колінний суглоб; регенеративні технології.

Вступ

Ортопедія та травматологія – це та галузь медицини, де поняття “регенерація” набуває особливого значення, оскільки будь-які дії ортопеда-травматолога є скерованими саме на досягнення цього ефекту. І якщо технології регенерації при лікуванні переломів стали успішними за рахунок застосування стабільно-функціонального остеосинтезу, то в ортопедичній артрології регенерація поступила своїм місцем ендопротезуванню суглобів.

Регенеративна ортопедія (син. ортобіологія, інтєрвенційна ортопедія) – напрямок ортопедії, методики якого спрямовані на посилення та відновлення пошкоджених зв'язок, сухожилів, суглобового хряща, усунення нестабільності суглобів шляхом ініціювання та регуляції каскаду регенераторних реакцій організму, а саме реплікації клітин та стимуляції ангіогенезу [1].

Концепція регенеративної ортопедії полягає в її альтернативі оперативним втручанням [2-16], але останнім часом методики дедалі частіше використовують паралельно з хірургією як технологічний етап оперативного втручання.

В Україні остеоартроз (ОА) є найпоширенішим захворюванням суглобів. За даними державної статистичної звітності, у 2014 році поширеність ОА становила 3140 на 10000 населення, захворюваність – 460 на 100000 населення.

У більшості країн частота та поширеність асептичного некрозу (АН) вивчені недостатньо. За даними різних авторів, він зустрічається у 1,4-4,7% пацієнтів із патологією кульшового суглоба. У Сполучених Штатах щорічно реєструється близько 15000 нових випадків АН, понад 10% загальної кількості ендопротезувань кульшового суглоба спричинені його наслідками. В Японії щороку діагностується 2500-3300 випадків АН стегна, з них 34,7% викликані вживанням кортикостероїдів, 21,8% – зловживанням алкоголем та 37,1% спричинені ідіопатичними механізмами [18-22].

Ендопротезування кульшового та колінного суглобів, без сумніву, посідає провідні позиції в оперативному лікуванні остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів. Число зазначених оперативних втручання зростає кожного року та в найближче десятиріччя матиме непохитні тенденції в цьому напрямку. Так, за даними AAOS та страхової компанії NerdWallet Health [23], медична система США щороку витрачає близько 6 млрд доларів на ендопротезування кульшового та колінного суглобів. За даними JBJS, у період з 1971 по 2003 рік число ендопротезувань колінного суглоба у світі зросло на 400%, кульшового – на 55%, у 2030 році кількість первинних ендопротезувань колінного суглоба сягне 3,48 млн на рік. Відповідно, кількість ревізійних ендопротезувань колінного суглоба, за тими ж даними, до 2030 року зростає на 600%, кульшового – на 137% у порівнянні з 2005 роком. Ця тенденція спонукає до пошуку альтернативних методик лікування зазначеної патології, щоб стримати

✉ Голюк Є.Л., holjuk@yaboo.com

¹ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”, м. Київ

подальше інтенсивне зростання кількості ендопротезувань заради позитивного економічного та соціального ефекту.

Однією з таких альтернатив сьогодні стають технології регенеративної медицини, зокрема застосування клітинної терапії у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом кульшового та колінного суглобів [24-26].

Метою нашої роботи стало визначення ключових положень та розробка “дорожньої карти” щодо вивчення та застосування методик регенеративної медицини в лікуванні остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів.

Матеріали і методи

Матеріалом для нашої роботи стали дані інформаційних джерел щодо застосування технологій регенеративної медицини в травматології та ортопедії.

У цьому дослідженні ми використовували аналітичний метод та метод узагальнення, виділивши два основні напрямки: фундаментальний та прикладний (рис. 1).

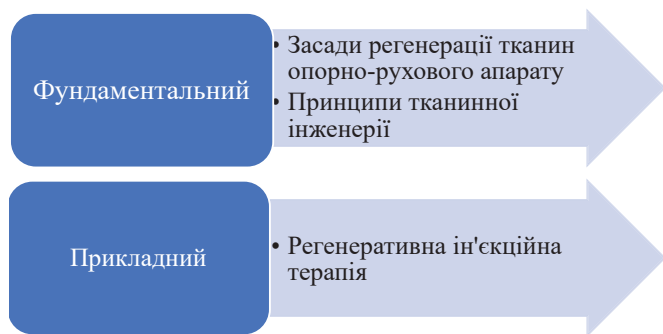


Рис. 1. Напрямки дослідження для визначення концептуальних засад застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів

Фундаментальні засади регенерації тканин опорно-рухового апарату та принципи тканинної інженерії

Відомо, що для регенерації тканин опорно-рухового апарату потрібні наступні складові [27]: клітинний компонент (хондроцити, мезенхімальні стовбурові клітини тощо), морфогенетичний компонент (кісткові морфопротеїни для остеогенезу та трансформуючий фактор росту для хондрогенезу тощо), носій (скаффолд) та механічний фактор (рис. 2).

Клітинні компоненти, що беруть участь у регенерації тканин опорно-рухового апарату, представлені тромбоцитами, які містять цитокіни (в тому числі фактори росту), що беруть участь у процесах регенерації тканин, фібробластами, мезенхімальними стовбуровими клітинами, хондроцитами, остеобластами тощо (рис. 3).

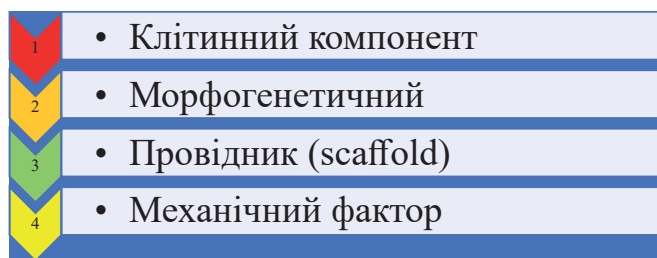


Рис. 2. Компоненти механізму регенерації тканин опорно-рухового апарату

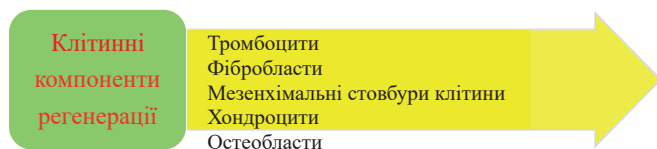


Рис. 3. Клітинні компоненти регенерації тканин опорно-рухового апарату

Морфогенетичний компонент регенерації представлений цитокінами, або факторами росту. Так, у процесі регенерації тканин опорно-рухового апарату беруть участь кісткові морфогенетичні білки – BMPs 2, 4, 7, які є стимуляторами остеогенезу; трансформуючий та інсулінзалежний фактори росту – TGF- β ; IGF – стимулятори хондрогенезу.

Джерелом цитокінів (у тому числі факторів росту) для застосування в клінічній практиці найчастіше є аутологічні концентрати тромбоцитів: PRP (Platelet Reach Plasma – збагачена тромбоцитами плазма), PRF (Platelet Reach Fibrin – збагачений тромбоцитами фібрин). Крім того, таким джерелом можуть бути й інші клітини: фібробласти, мезенхімальні стовбурові клітини. Морфогенетичний компонент також може бути представлений гормонами (наприклад, паратиреоїдний гормон, соматотропний гормон).

Для успішного застосування регенеративних технологій у лікуванні патології опорно-рухового апарату необхідним компонентом є провідник (кондуктор). У термінології тканинної інженерії цей компонент має назву “scaffold”, що в перекладі з англійської мови означає “риштування”, тобто конструкцію, яка допомагає зведенню будівлі. Цей термін чітко відображає функцію провідника в процесі регенерації. Розрізняють наступні види кондукторів, що застосовуються в травматології та ортопедії [28-29]:

- натуральні полімери (колаген, гіалуронова кислота, гідроксиапатит тощо);
- керамічні (керамічний гідроксиапатит, β -трикальцій фосфат тощо);
- синтетичні біорозкладні полімери (полімолочна кислота);
- тканинний екстрацелюлярний матрикс (демінералізований кістковий матрикс, колагенові мембрани);
- комбіновані провідники.

Механічний фактор є завершальним та надзвичайно важливим компонентом для вдалого застосування регенеративних технологій. В ортопедії та травматології відновлення біомеханіки (остеосинтез, корекційні остеотомії, внутрішньосуглобові оперативні втручання, ендопротезування суглобів) є обов'язковою умовою для успішного застосування методик регенеративної медицини. Водночас реконструктивні оперативні втручання в поєднанні з регенеративними технологіями є надзвичайно перспективною комбінацією.

Найбільш розповсюдженим у сучасній практиці ортопеда-травматолога є застосування збагаченої тромбоцитами плазми та її похідних. На її прикладі можна пояснити важливість наявності усіх компонентів регенерації для біотехнологічного продукту.

Так, збагачена тромбоцитами плазма має три основні ефекти: трофічний (за рахунок вмісту факторів росту), протизапальний (за рахунок вмісту медіаторів запалення) та ефект носія (за рахунок вмісту фібриногену) [30]. Завдяки зазначеним властивостям збагачена тромбоцитами плазма може використовуватися не лише як окремий продукт для регенеративної ін'єкційної терапії, але й бути скаффолдом для більш високотехнологічних продуктів, зокрема тих, які містять мезенхімальні стовбурові клітини.

Регенеративна ін'єкційна терапія

Методики регенеративної ін'єкційної терапії (PIT) або інтервенційної ортопедії посідають особливе місце в системі регенеративних технологій в ортопедії та травматології.

Сьогодні PIT є містком між класичним консервативним та оперативним лікуванням пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю та дедалі частіше стає альтернативою як одному, так і іншому варіанту лікування.

Застосування PIT започатковує новий напрямок – інтервенційну ортопедію, а також є фундаментом для розвитку персоналізованої медицини в травматології та ортопедії.

Інтервенційна ортопедія – напрямок ортопедії, який бурхливо розвивається в світі, полягає у застосуванні аутологічних продуктів на основі тромбоцитів і стовбурових клітин та є альтернативою оперативному лікуванню [31]. Від звичайного застосування біотехнологічних продуктів цей напрямок відрізняється використанням сучасних можливостей навігації в травматології та ортопедії.

Основними видами PIT, які згадуються в літературі, є пролотерапія, PRP-терапія та ін'єкції стовбурових клітин.

PIT можна розподілити на регіонарну та локальну (рис. 4).



Рис. 4. Види регенеративної ін'єкційної терапії

Пролотерапія еволюційно є найдавнішою методикою PIT, але водночас застосовується і сьогодні та є регіонарним введенням біотехнологічних продуктів без навігаційного контролю. Ця методика бере свій початок ще з 20-х років минулого сторіччя, але сьгоднішніх обрисів набула в його середині завдяки американським ортопедам G. Hackett та G. Hemwall, які розробили топіку регіонарних регенеративних ін'єкцій [32].

З розвитком можливостей навігації, а саме ультразвукової візуалізації, використання електронно-оптичних перетворювачів тощо, на початку нинішнього сторіччя значного поширення набули локальні техніки введення біотехнологічних продуктів. Таким чином, виник новий напрямок – інтервенційна ортопедія або інтервенційна ортобіологія.

За допомогою локального введення під навігацією стало можливим лікування складнішої патології внутрішньосуглобових пошкоджень, асептичного некрозу тощо (рис. 5).

Переваги PIT у порівнянні з класичними методами лікування, в тому числі оперативним [34]:

- економічна вигода (за підрахунками Національного інституту здоров'я США включення PIT до страхових протоколів лікування дозволить зекономити системі охорони здоров'я США близько 2 млрд доларів на рік);
- безпечний засіб для довгострокового знеболення (частота ускладнень 0,00016%);
- застосування методик у режимі хірургії одного дня та навіть в "умовах офісу";
- швидке відновлення після процедури та швидке повернення до звичайної активності;
- відсутність потреби в наркозі чи епідуральній анестезії;
- зниження потреби у довготривалому прийманні лікарських препаратів;
- мінімальна побічна дія;
- малоінвазивність технік.

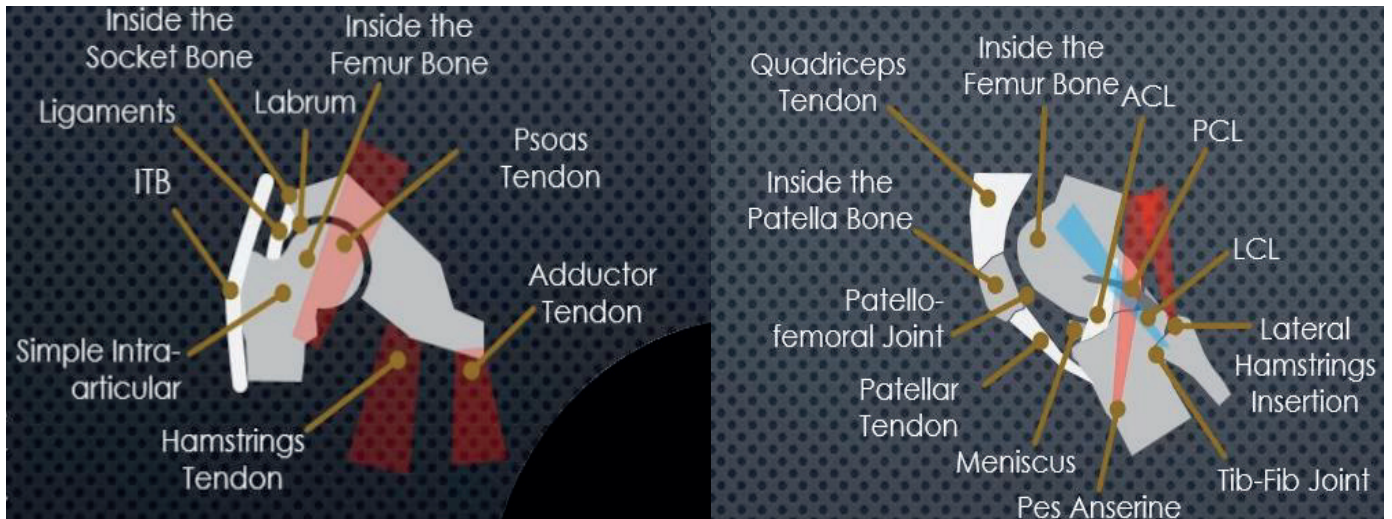


Рис. 5. Схематичне зображення топіки введення біотехнологічних продуктів при локальній регенеративній ін'єкційній терапії кульшового та колінного суглобів [33]

Основними показаннями до РІТ за даними літератури [1-7, 9, 14-17, 24-27, 31, 34] є:

- остеоартроз;
- пошкодження та захворювання м'яких тканин (часткове пошкодження сухожильно-зв'язкового апарату, ентезопатії тощо);
- для регенерації та репарації при пошкодженні суглобового хряща та кістки (несправжні суглоби та переломи зі сповільненою консолидацією);
- асептичний некроз різної локалізації;
- дисплазія сполучної тканини (гіпермобільність суглобів, що супроводжується їх нестабільністю);
- вертеброгенний больовий синдром різної етіології.

Протипоказання до застосування РІТ:

Абсолютні:

- синдром дисфункції тромбоцитів;
- критична тромбоцитопенія;
- гіпофібриногенемія;
- септицемія.

Відносні:

- приймання НПЗП за 48 годин до процедури;
- ін'єкції кортикостероїдів за 2 тижні до процедури;
- лихоманка;
- шкірний висип у місці планованої ін'єкції;
- онкологічне захворювання (особливо крові та кісток);
- наявність в анамнезі або в момент лікування інфекції, викликані *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Klebsiella*;
- рівень Hb < 100 г/л;
- вміст тромбоцитів у крові менше, ніж 105×10^9 /л.

Результати та обговорення

За результатами аналізу та узагальнення даних різних інформаційних джерел щодо застосування регенеративних технологій у травматології та ортопедії, в тому числі при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів, слід виділити наступні результати:

- розроблено робочу класифікацію біотехнологічних продуктів;
- визначено концептуальні засади застосування біотехнологічних продуктів при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів;
- визначено напрямки подальшого вивчення та аналізу результатів застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів.

Робоча класифікація біотехнологічних продуктів для застосування при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів

Біотехнологічні продукти, які застосовуються для РІТ, ми розподілили на 5 груп, орієнтуючись на походження та ступінь диференціювання.

Робоча класифікація біотехнологічних продуктів для РІТ при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів:

- 1-ша лінія – засоби, які при введенні у пошкоджену ділянку стимулюють виділення організмом власних факторів росту (розчини декстрози, фенолу, гліцерину, глюкози, озону тощо);
- 2-га лінія – аутологічні тромбоконцентрати:
 - а) з малою (менш ніж 1 млн клітин на 1 мкл) клітинністю (збіднена тромбоцитами плазма, концентрована плазма);

б) аутологічні тромбоконтратати зі значною (понад 1 млн клітин на 1 мкл) клітинністю (збагачена тромбоцитами плазма низьколейкоцитарна та збагачена лейкоцитами, гіперконцентрат тромбоцитів, збагачений тромбоцитами фібрин);

в) кріолізат тромбоцитів;

– 3-я лінія – аутологічні концентрати жирової клітковини та кісткового мозку:

а) концентрати жиру та кісткового мозку, отримані шляхом механічної обробки (мікрофрагментований жир, концентрат аспірату кісткового мозку);

б) концентрати жиру та кісткового мозку, отримані шляхом механічної та біотехнологічної обробки (стромально-васкулярна фракція жирової клітковини, моноклеарна фракція аспірату кісткового мозку) та їх похідні;

– 4-та лінія – біотехнологічні продукти, отримані шляхом культивування клітин (мезенхімальні стовбурові клітини, фібробласти, хондроцити тощо) або іншої високотехнологічної обробки (екзосоми):

а) аутологічні;

б) алогенні;

– 5-та лінія – фармпрепарати на основі цитокінів, стовбурових клітин, генно-інженерні препарати.

Найпоширенішими для клінічного застосування є 2-га та 3-я лінія, як найбільш доступні в економічному та технологічному аспекті.

Засади застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів

За результатами проведеного аналізу та узагальнення інформації щодо застосування регенеративних технологій у травматології та ортопедії, зокрема при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів, нами запропоновано наступні твердження.

– Для досягнення максимально повного позитивного клінічного ефекту біотехнологічний продукт повинен мати наступні складові частини: скаффолд та дієвий компонент – клітинний або цитокіновий, або їх поєднання.

– Менш диференційований біотехнологічний продукт є скаффолдом для більш диференційованого продукту, наприклад, плазма є скаффолдом для тромбоцитів та цитокінів, збагачена тромбоцитами плазма є скаффолдом для біотехнологічного продукту стовбурових клітин тощо.

– Для досягнення максимального клінічного ефекту застосування регенеративних технологій у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом обов'язковою умовою є сприятливі біомеханічні умови (наприклад, згинання в колінному суглобі до 90°, відведення в кульшовому суглобі понад 20°, згинальна контрактура в кульшовому суглобі не більше 10°). За відсутності таких умов варто віддавати пере-

вагу оперативному лікуванню або поєднанню оперативного лікування та регенеративних технологій.

– Локальне введення біотехнологічного продукту має переваги за інтенсивністю та тривалістю клінічного ефекту у порівнянні з регіональним введенням, але оптимальним є комбіноване введення біотехнологічного продукту, особливо на пізніх стадіях захворювання.

– Введення більш диференційованого біотехнологічного продукту, згідно з розробленою нами робочою класифікацією, має перевагу за інтенсивністю та тривалістю клінічного ефекту над введенням менш диференційованого продукту.

– При пізніх стадіях остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів найоптимальніший та тривалий клінічний ефект досягається при комбінованому введенні біотехнологічних продуктів, яке полягає в “підготовці” суглоба тромбоконтрататами з подальшим введенням біотехнологічного продукту аспірату кісткового мозку або жирової тканини. У випадках, коли внутрішньокісткове введення при асептичному некрозі не може бути відкладене через ризик прогресування та руйнування головки стегнової кістки, рекомендуємо віддавати перевагу післяопераційній клітинній терапії тромбоконтрататами.

– Чим більш тривалий курс клітинної терапії, тим повнішим та тривалим є клінічний ефект.

– Застосування навігації – УЗД та ЕОП моніторингу при локальному введенні біотехнологічних продуктів – створює передумови для підвищення ефективності клітинної терапії у пацієнтів з остеоартрозом та асептичним некрозом.

– Регенеративна ін'єкційна терапія при остеоартрозі та асептичному некрозі може бути самостійним методом лікування, але її поєднання з класичними оперативними методиками є доцільним за потреби покращення біомеханічних умов функціонування суглоба.

Напрямки подальшого вивчення та аналізу результатів застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів

Подальше вивчення застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів слід розподілити на 2 напрямки: 1) дослідження, розробка та вдосконалення біотехнологічних продуктів, які застосовуються для лікування; 2) аналіз та визначення шляхів покращення результатів лікування (рис. 6).

Стосовно першого напрямку слід виділити наступні позиції для вивчення:

– експериментальне дослідження регенеративних ефектів біотехнологічних продуктів;

– аналіз екстраполювання зазначених ефектів з експерименту в клінічну практику;

- розробка критеріїв якості та безпеки біотехнологічних продуктів кожної з ліній згідно з робочою класифікацією.

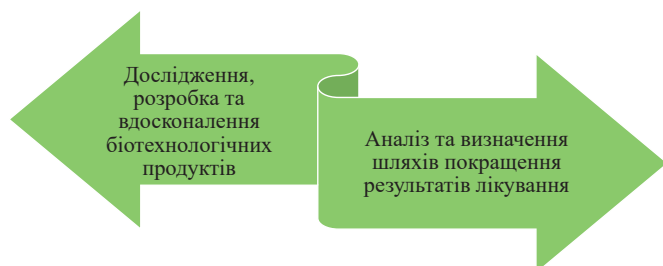


Рис. 6. Напрямки дослідження застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів

Для другого напрямку ключовими позиціями є наступні:

- визначення основних методів оцінки ефективності клітинної терапії при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів;
- розробка критеріїв оцінки ефективності застосування регенеративних технологій при цих захворюваннях;
- встановлення та вивчення біомаркерів регенерації;
- вивчення та аналіз клінічних результатів застосування різних біотехнологічних продуктів, їх комбінацій та методів введення залежно від стадії остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів.

Звичайно ж, стратегічним завданням зазначених напрямків дослідження застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів є розробка диференційованого підходу та протоколів лікування.

Для виконання цього стратегічного завдання ключовим моментом є поєднання двох парадигм – доказової та персоналізованої медицини (рис. 7).



Рис. 7. Схема стратегії застосування регенеративних технологій у лікуванні остеоартрозу та асептичного некрозу кульшового та колінного суглобів

Висновки

За результатами аналізу та узагальнення даних літератури та інших інформаційних джерел щодо застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів нами отримано наступні результати: розроблено робочу класифікацію біотехнологічних продуктів, визначено концептуальні засади їх застосування при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів, визначено напрямки подальшого вивчення та аналізу результатів застосування регенеративних технологій при цих захворюваннях.

Основою робочої класифікації біотехнологічних продуктів є ступінь їх диференціації, залежно від якого вони поділяються на 5 ліній: 1-ша лінія – біотехнологічні продукти, які при введенні в пошкоджену ділянку стимулюють виділення організмом власних цитокінів; 2-га лінія – аутологічні тромбоконцентрати; 3-я лінія – аутологічні концентрати жирової клітковини та кісткового мозку; 4-та лінія – біотехнологічні продукти, отримані шляхом культивування клітин або іншої високотехнологічної обробки; 5-та лінія – фармпрепарати на основі цитокінів, стовбурових клітин, генно-інженерні препарати.

Основні концептуальні засади застосування регенеративних технологій при остеоартрозі та асептичному некрозі кульшового та колінного суглобів передбачають як покращення технік введення, так і подальше вивчення та вдосконалення біотехнологічних продуктів, які застосовуються для лікування цих захворювань, а диференційований підхід повинен об'єднати в собі принципи доказової та персоналізованої медицини.

Конфлікт інтересів. Ця публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в жодній формі.

References

1. Alderman DD, Alexander RW. Advanced in Regenerative Medicine: High-density Platelet-rich Plasma and Stem Cell Prolotherapy For Musculoskeletal Pain. *Practical Pain Management*. 2011;11(8):49-63.
2. Hauser R, Woldin B. Treating Osteoarthritic Joints Using Dextrose Prolotherapy and Direct Bone Marrow Aspirate Injection Therapy. *The Open Arthritis Journal*. 2014;7(1):1-9. DOI: 10.2174/1876539401407010001\.
3. Lubis AMT, Lubis VK. Adult bone marrow stem cells in cartilage therapy. *Acta Medica Indonesiana – Indonesian J Int Med* 2012;44(1):62-8.
4. Rabago D, Zgierska A, Fortney L, Kijowski R, Mundt M, Ryan M, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: results of a single-arm uncontrolled study with

- 1-year follow-up. *J Altern Complement Med* 2012;(4):408-14. DOI: 10.1089/ACM.2011.0030.
5. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2013;11(3):229-37. DOI: 10.1370/afm.1504.
6. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, Shahram F, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis* 2011;14:211-5. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01599.x.
7. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Phys* 2008;11:343-53.
8. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med* 2012; 15 (7): 422-8.
9. Getgood A, Henson F, Skelton C, Herrera E, Brooks R, Fortier LA, et al. The augmentation of a collagen/glycosaminoglycan biphasic osteochondral scaffold with platelet-rich plasma and concentrated bone marrow aspirate for osteochondral defect repair in sheep: a pilot study. *Cartilage* 2012;3(4):351-63. DOI: 10.1177/1947603512444597.
10. Centeno ChJ, A Jerome M, Pastoriza SM, Shapiro Sh, Physician P. Use of Bone Marrow Concentrate to Treat Pain and Musculoskeletal Disorders: An Academic Delphi Investigation. 2021;24(3):263-73. DOI:10.36076/ppj.2021/24/263.
11. Centeno ChJ, Pastoriza SM. Past, Current and Future Interventional Orthobiologics techniques and how they relate to regenerative rehabilitation: a clinical commentary. *The International Journal of Sports Physical Therapy*. 2020;15(2):301-25. DOI: 10.26603/ijsp20200301 /2020.
12. Manchikanti L, Centeno ChJ, Atluri S, Albers ShL, Shapiro Sh, Malanga GA, et al. Bone Marrow Concentrate (BMC) Therapy in Musculoskeletal Disorders: Evidence-Based Policy Position Statement of American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP). *Pain Physician*. 2020;23(2):E85-E131 DOI: 10.36076/ppj.2020/23/E85.
13. Centeno Ch, Markle J, Dodson E, Stemper I, Williams Ch, Hyzy M, et al. Symptomatic anterior cruciate ligament tears treated with percutaneous injection of autologous bone marrow concentrate and platelet products: A non-controlled registry study. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):246. DOI: 10.1186/s12967-018-1623-3.
14. Centeno CJ, Hyzy MW, Williams CJ. Bone Marrow Derived Stem Cells and Their Application in Pain Medicine. In: Diwan S, Deer T, editor. *Advanced Procedures for Pain Management*. Springer: Cham; 2018. P. 469-487. DOI: 10.1007/978-3-319-68841-1_40.
15. Centeno ChJ, Al-Sayegh H, Freeman MD, Smith J. Correction to: A multi-center analysis of adverse events among two thousand, three hundred and seventy two adult patients undergoing adult autologous stem cell therapy for orthopaedic conditions. *International Orthopaedics*. 2018;42(1):223. DOI: 10.1007/s00264-017-3680-2.
16. Centeno ChJ, Al-Sayegh H, Freeman MD, Smith J. A multi-center analysis of adverse events among two thousand, three hundred and seventy two adult patients undergoing adult autologous stem cell therapy for orthopaedic conditions. *International Orthopaedics*. 2016;40:1755-65. DOI: 10.1007/s00264-016-3162-y.
17. Linetsky F, Alfredson H, Crane D, Centeno ChJ. Treatment of Chronic Painful Musculoskeletal Injuries and Diseases with Regenerative Injection Therapy (RIT): Regenerative Injection Therapy Principles and Practice. In: *Treatment of Chronic Pain by Integrative Approaches*. New York, NY: Springer; 2015:145-168. DOI: 10.1007/978-1-4939-1821-8_12
18. Centeno CJ, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman MD. Efficacy and safety of bone marrow concentrate for osteoarthritis of the hip; treatment registry results for 196 patients. *J Stem Cell Res Ther*. 2014;4(10):1-7. DOI: 10.4172/2157-7633.1000242.
19. Arden N, Blanco FJ, Bruyère O, Cooper C, Guermazi A, Hayashi D, et al. *Atlas of Osteoarthritis*. London: Springer Healthcare Ltd.; 2014:11-19.
20. Graham P. Avascular Necrosis and Bone Infarcts of the Knee. *Orthop Nurs*. 2020 Jan/Feb;39(1):59-61. DOI: 10.1097/NOR.0000000000000631.
21. Steffen RT, Athanasou NA, Gill HS, Murray DW. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing: histological assessment of femoral bone from retrieval specimens. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. 2010;92(6):787-93. DOI: 10.1302/0301-620X.92B6.23377.
22. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2005;34(2):120-3. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2004.00269.x.
23. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahl M, Amin F, et al. Canadian Taskforce on Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(3):478-90. DOI: 10.3899/jrheum.080759/.
24. <https://blog.rehabelect.net/10-startling-statistics-on-joint-replacement-surgery>.
25. Houdek MT, Wyles CC, Martin JR, Sierra RJ. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*. 2014;7:65-70. DOI: 10.2147/SCCAA.S36584.
26. Gangji V, Toungouz M, Hauzeur J-Ph. Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2005;5(4):437-42 DOI: 10.1517/14712598.5.4.437.
27. Centeno CJ, Kisiday J, Freeman M, Schultz JR. Partial regeneration of the human hip via autologous bone marrow nucleated cell transfer: A case study. *Pain Physician*. 2006;9:253-256.
28. Evans ChH. *Advances in Regenerative Orthopedics*. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1323-39. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.04.027.
29. Roseti L, Parisi V, Petretta M, Cavallo C, Desando G, Bartolotti I, et al. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. *Materials Scienc and Engineering*. 2017;78:1246-62. DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.017.
30. Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. *Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review*. *International Journal of Polymer Science*. 2011;(2011):19.
31. Xie X, Zhang Ch, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):20. DOI: 10.1186/ar4493.
32. Centeno ChJ, Williams ChJ, Hyzy M. Interventional orthopedics in pain medicine practice. *Techniques in Regional Anesthesia [amp] Pain Management*. 2016;19(1-2):26-31. DOI: 10.1053/j.trap.2016.09.005.
33. Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA. *Ligament and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy*. 3rd ed. Springfield, Illinois(U.S.A.):CHARLESC THOMAS PUBLISHER;1958.152 p.
34. <https://centenoschultz.com/what-is-interventional-orthopedics/>.
35. Gordin K. *Comprehensive Scientific Overview on the Use of Platelet Rich Plasma Prolotherapy (PRPP)*. *Journal of Prolotherapy*. 2011;3(4):813-25.

Conceptual Bases of Application of Regenerative Technologies in Osteoarthritis and Avascular Necrosis of the Hip and Knee Joints

Holiuk Ye.L.¹, Poliachenko Yu.V.¹, Strafun S.S.¹, Haiovych I.V.¹, Pshenychnyi T.Ie.¹

¹SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv

Summary. We have developed a working classification of biotechnological products, defined the conceptual basis for their use in osteoarthritis and avascular necrosis of the hip and knee joints, and identified areas for further study and analysis of the results of the use of regenerative technologies in these diseases. The main conceptual principles of the use of regenerative technologies in osteoarthritis and avascular necrosis of the hip and knee joints include both the improvement of techniques for the introduction of biotechnological products and further study and improvement of biotechnological products used to treat these diseases, and a differentiated approach should combine the principles of evidence-based and personalized medicine.

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

Концептуальные основы применения регенеративных технологий при остеоартрозе и асептическом некрозе тазобедренного и коленного суставов

Голюк Е.Л.¹, Поляченко Ю.В.¹, Страфун С.С.¹, Гайович И.В.¹, Пшеничный Т.Е.¹

¹ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", г. Киев

Резюме. Нами разработана рабочая классификация биотехнологических продуктов, определены концептуальные основы их использования при остеоартрозе и асептическом некрозе тазобедренного и коленного суставов, определены направления дальнейшего изучения и анализа результатов применения регенеративных технологий при этих заболеваниях. Основные концептуальные основы применения таких технологий предполагают как улучшение техник введения, так и дальнейшее изучение и усовершенствование биотехнологических продуктов, применяемых для лечения этих заболеваний, а дифференцированный подход должен объединить принципы доказательной и персонализированной медицины.

Ключевые слова: остеоартроз; асептический некроз; тазобедренный сустав; коленный сустав; регенеративные технологии.