

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У РЕГЕНЕРАЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ НОСА ПРИ ПЕРФОРАЦІЯХ НОСОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Дєєва)
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин)*

Перфорація носової перегородки представляє собою складну клінічну проблему, що супроводжується широким спектром симптомів – від свисту під час дихання до носових кровотеч і стійкого порушення функції носового дихання, що залежать від локалізації та розмірів самої перфорації. Наслідком цієї патології стає значне погіршення якості життя пацієнтів, що робить її лікування важливим завданням лікарів-оториноларингологів. Незважаючи на доступність різних хірургічних технік для закриття перфорацій носової перегородки, включаючи місцеві слизово-перихондріальні клапті, аутоотрансплантати хряща та синтетичні імплантати, показники успіху залишаються непередбачуваними, особливо для дефектів середнього та великого розміру [1, 2].

Хірургічні втручання при перфораціях носової перегородки відносяться до одних із найскладніших у ринохірургії – успішність операцій варіюється в межах 53-90%, залежно від розміру дефекту та техніки, що застосовується [3]. Особливо складно піддаються корекції перфорації діаметром понад 2 см, що частіше рецидивують після хірургічного закриття [4]. Крім того, використання аутоотрансплантатів супроводжується додатковою травматизацією донорських ділянок тіла, а синтетичні матеріали можуть викликати ускладнення, пов'язані з імунною відповіддю, інфекційними процесами або екстрезією [5].

За останнє десятиліття «регенеративна» медицина суттєво просунулась у розробці інноваційних підходів до відновлення тканин, особливо з використанням стовбурових клітин. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) привертають особливу увагу дослідників завдяки їхній здатності до диференціації в різні типи сполучної тканини та потужним імуномодуючим властивостям [6]. Клінічне дослідження Fulko та співавторів продемонструвало успішне використання інженерної хрящової тканини, отриманої з аутологічних назальних хондроцитів, для реконструкції носа після хірургічного видалення пухлин носової порожнини [7]. Всі п'ять пацієнтів, які були залучені до дослідження, продемонстрували задовільні естетичні та функціональні результати протягом року спостереження без жодних ускладнень, що вказує на перспективність застосування тканинної інженерії в реконструктивно-відновній ринохірургії.

Особливо перспективним напрямком виглядає використання стовбурових клітин із жирової тканини (adipose-derived stem cells (ADSC)). Дослідження Yucel та колег продемонструвало, що застосування ADSC значно підвищує життєздатність композитних трансплантатів, що складаються з сполучної тканини, ADSC та хряща [8]. Цей ефект досягається завдяки стимуляції неоваскуляризації та пригніченню запальних процесів у пересаджених тканинах. З огляду

на те, що недостатнє кровопостачання є однією з основних причин невдач при хірургічному закритті перфорацій носової перегородки, такий підхід може суттєво підвищити шанси на успішний результат.

Sandor та співавтори опублікували результати використання МСК з жирової тканини в комбінації з бета-трикальцій-фосфатом для реконструкції кістково-хрящових дефектів обличчя, включаючи випадки з ураженням носової перегородки [9]. Успішна інтеграція трансплантатів була досягнута у 10 з 13 пацієнтів, що свідчить про значний потенціал цього методу.

Сучасні технології 3D-біодруку відкривають ще ширші можливості для створення персоналізованих тканинних конструкцій. Lan та колеги продемонстрували можливість виготовлення інженерного хряща з використанням 3D-біодруку на основі колагенового гідрогелю I типу [10]. Їхні результати показали, що біодруковані конструкції набували достатньої механічної міцності для хірургічних маніпуляцій після 9 тижнів культивування і продовжували зміцнюватися після імплантації (дослідження на тваринах).

Morrison та співавтори дослідили співкультивування ADSC і хондроцитів на 3D-друкованих біоскаффолдах для інженерії хрящів ділянки обличчя [11]. Їм вдалося досягти успішного формування хрящової тканини при різних співвідношеннях клітин без застосування екзогенних факторів росту, що спрощує процес і зменшує матеріальні витрати на нього, що наближає цю технологію до клінічного застосування.

Незважаючи на ці результати, систематична оцінка ефективності застосування стовбурових клітин для лікування перфорацій носової перегородки відсутня в сучасній літературі. Залишаються відкритими питання щодо оптимальних джерел стовбурових клітин, вибору скаффолдів та довгострокових результатів лікування.

З огляду на обмежену ефективність традиційних методів лікування перфорацій носової перегородки та значний потенціал клітинних технологій, існує нагальна потреба в комплексному аналізі наявних даних щодо використання стовбурових клітин у цій області. Проведення систематичного

огляду дозволить оцінити сучасний стан досліджень, визначити найперспективніші підходи та окреслити напрямки для подальших клінічних випробувань, що, в кінцевому підсумку, сприятиме розробці ефективніших методів лікування пацієнтів з перфораціями носової перегородки.

Мета

Провести систематичний огляд та метааналіз наявних досліджень щодо ефективності стовбурових клітин у регенерації слизової оболонки порожнини носа при перфораціях носової перегородки.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

Цей систематичний огляд проведено відповідно до рекомендацій PRISMA 2020, що забезпечує структурований та прозорий підхід до пошуку, відбору та аналізу досліджень.

Критерії включення та виключення

Ми включали дослідження різних типів: рандомізовані контрольовані дослідження, нерандомізовані контрольовані випробування, проспективні когортні дослідження, ретроспективні аналізи та серії випадків із щонайменше 5 пацієнтами. Розглядались публікації, що описували пацієнтів будь-якого віку з діагностованими перфораціями носової перегородки, незалежно від причини їх виникнення. Ключовою умовою включення було застосування стовбурових клітин різних типів для регенерації слизової оболонки. Розглядались дослідження, де використовувались: мезенхімальні стовбурові клітини (з кісткового мозку, жирової тканини або пуповинної крові), індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, епітеліальні стовбурові клітини слизової оболонки, а також комбіновані підходи з різними типами стовбурових клітин. У якості контрольних груп приймалось стандартне лікування, плацебо, відсутність лікування або хірургічні методи без використання стовбурових клітин. Ми аналізували як первинні результати (закриття перфорації, зменшення її розміру), так і вторинні результати (покращення носового дихання, зменшення симптомів, показники якості життя, гістологічні ознаки регенерації тка-

нин та побічні ефекти). Були застосовані мовні обмеження для публікацій російською мовою – жодна з таких публікацій не розглядалась для включення до дослідження. Для публікацій іншими мовами, крім англійської та української, ми залучали професійний переклад. Часові рамки пошуку охоплювали період від заснування електронних баз даних до травня 2025 року.

Щодо критеріїв виключення, то нами виключались дослідження на тваринах, лабораторні дослідження *in vitro*, а також огляди літератури, мета-аналізи, коментарі, особисті думки. Також не розглядались дослідження з малою вибіркою (менше 5 пацієнтів) та публікації, для яких був недоступний повний текст.

Стратегія пошуку літератури

Систематичний пошук проводився у широкому спектрі електронних баз даних: MEDLINE (через PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, Scopus, Google Scholar (перші 300 результатів), WorldWideScience.org, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, BIOSIS Previews та ProQuest Dissertations & Theses Global.

Пошукова стратегія в PubMed базувалась на комбінації MeSH-термінів та ключових слів, пов'язаних із трьома основними концепціями:

1) перфорація носової перегородки: "nasal septal perforation", "septal defect", "septum perforation", "perforated septum";

2) стовбурові клітини: "stem cell", "progenitor cell", "mesenchymal stem cell", "MSC", "adipose-derived stem cell", "bone marrow-derived stem cell", "induced pluripotent stem cell", "iPSC", "epithelial stem cell";

3) регенерація тканин: "regeneration", "tissue engineering", "reconstruction", "repair", "healing", "closure", "restoration", "epithelialization".

Крім того, в PubMed пошуковий запит виглядав так:

((nasal[tiab] OR nose[tiab]) AND (sept*[tiab]) AND (perforation*[tiab] OR defect*[tiab])) AND (stem cell*[tiab] OR progenitor cell*[tiab] OR mesenchymal[tiab] OR MSC[tiab] OR adipose-derived[tiab] OR bone marrow-derived[tiab] OR induced pluripo-

tent[tiab] OR iPSC[tiab] OR epithelial stem cell*[tiab]) AND (regeneration[tiab] OR engineering[tiab] OR reconstruction[tiab] OR repair[tiab] OR healing[tiab] OR closure[tiab] OR restoration[tiab] OR epithelialization[tiab]).

Додатково до електронного пошуку, вручну було переглянуто списки літературних джерел публікацій включених досліджень та релевантних оглядів.

Відбір досліджень

Процес відбору включав кілька етапів. Спочатку два незалежні експерти переглянули заголовки та анотації всіх знайдених публікацій. Дослідження, які потенційно відповідали нашим критеріям, були відібрані для детального аналізу повного тексту. Цей етап також проводився двома незалежними експертами. Будь-які розбіжності у думках вирішувались через обговорення, а в складних випадках залучався третій експерт для прийняття остаточного рішення щодо включення чи виключення публікації. Весь процес відбору відображено у стандартній діаграмі PRISMA, що забезпечує прозорість та відтворюваність нашого методологічного підходу, яку наведено на рис. 1.

Вилучення даних

Для систематизації інформації з відібраних досліджень ми розробили стандартизовану форму, яка охоплювала такі аспекти.

1. Характеристики дослідження: автори, рік публікації, країна, дизайн дослідження, тривалість спостереження за пацієнтами.

2. Характеристики пацієнтів: кількість учасників, їхній вік, стать, етіологічний чинник перфорацій, розмір і розташування дефектів, тривалість захворювання, попередні лікувальні втручання.

3. Характеристики втручання:

- тип використаних стовбурових клітин;
- джерело клітин (аутологічне чи алогенне);
- методика отримання та ізоляції клітин;
- концентрація або доза клітин;
- спосіб «доставки» клітин (ін'єкції, носії, скаффолди);

- застосування додаткових факторів росту чи біоматеріалів;
- деталі хірургічного втручання;
- післяопераційний догляд.

4. Результати:

- показники закриття перфорації (повне або часткове);
- зміна розміру перфорації;
- функціональні результати (носове дихання, нюх);
- полегшення симптомів;
- показники якості життя;
- гістологічні та імуногістохімічні дані;
- побічні ефекти та ускладнення;
- тривалість спостереження;
- кількість пацієнтів, втрачених для подальшого спостереження.

Оцінка методологічної якості та ризику систематичної помилки

Для оцінки методологічної якості включених досліджень використовувались різні інструменти залежно від дизайну дослідження:

- для рандомізованих контрольованих досліджень: Кокранівський інструмент оцінки ризику систематичної помилки (RoB 2);
- для нерандомізованих інтервенційних досліджень: ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions);
- для серій випадків та обсерваційних досліджень: шкала Інституту Джоани Бріггс (JBI) або модифікована шкала Newcastle-Ottawa.

Оцінка якості проводилась двома незалежними експертами. Розбіжності в оцінках вирішувались шляхом обговорення, а за необхідності залучався третій експерт. Результати оцінки якості представлено в наочних таблицях та графіках.

Синтез даних та статистичний аналіз

Враховуючи очікувану різноманітність досліджень, їхніх методологій та результатів, ми провели наративний синтез даних для всіх включених публікацій. Цей аналіз охоплював детальний опис характеристик та гетерогенності досліджень, типів і джерел стовбурових клітин, методів їх аплікації, результатів лікування за різними кате-

горіями, факторів впливу на ефективність втручання, а також побічних ефектів та показників безпеки.

Оцінка якості доказів (Методологія GRADE)

Для оцінки загальної якості доказів щодо кожного основного результату ми застосували систему GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations). Ця методологія враховує як фактори, що знижують якість доказів (обмеження дизайну, невідповідність результатів, опосередкованість, неточність та упередженість публікацій), так і фактори, що її підвищують (великий розмір ефекту, взаємозв'язок «доза-ефект» та врахування потенційних факторів змішування).

За результатами оцінки якості доказів класифікувалась як:

- висока: велика впевненість у тому, що справжній ефект відповідає оціненому;
- середня: помірна впевненість в оціненому ефекті;
- низька: обмежена впевненість в оціненому ефекті;
- дуже низька: дуже мала впевненість в оціненому ефекті.

Результати дослідження

Результати пошуку та процес відбору досліджень відображено на рис. 1 (діаграма PRISMA). Початковий пошук у електронних базах даних виявив загалом 264 публікації. Після скринінгу назв було відібрано 84 записи, а після оцінки анотацій залишилося 81 потенційно релевантне дослідження. На етапі оцінки заголовків та анотацій було виключено 180 публікацій, які не відповідали темі дослідження, а 3 публікації виявилися недоступними для подальшого аналізу.

Повнотекстовий аналіз проведено для 24 статей, з яких 21 була виключена через невідповідність критеріям включення. У одному випадку не вдалося отримати повний текст публікації навіть після спроб зв'язатися з авторами. Таким чином, до фінального аналізу було включено лише 2 дослідження, які повністю відповідали всім критеріям включення.

PRISMA 2020 Блок-схема

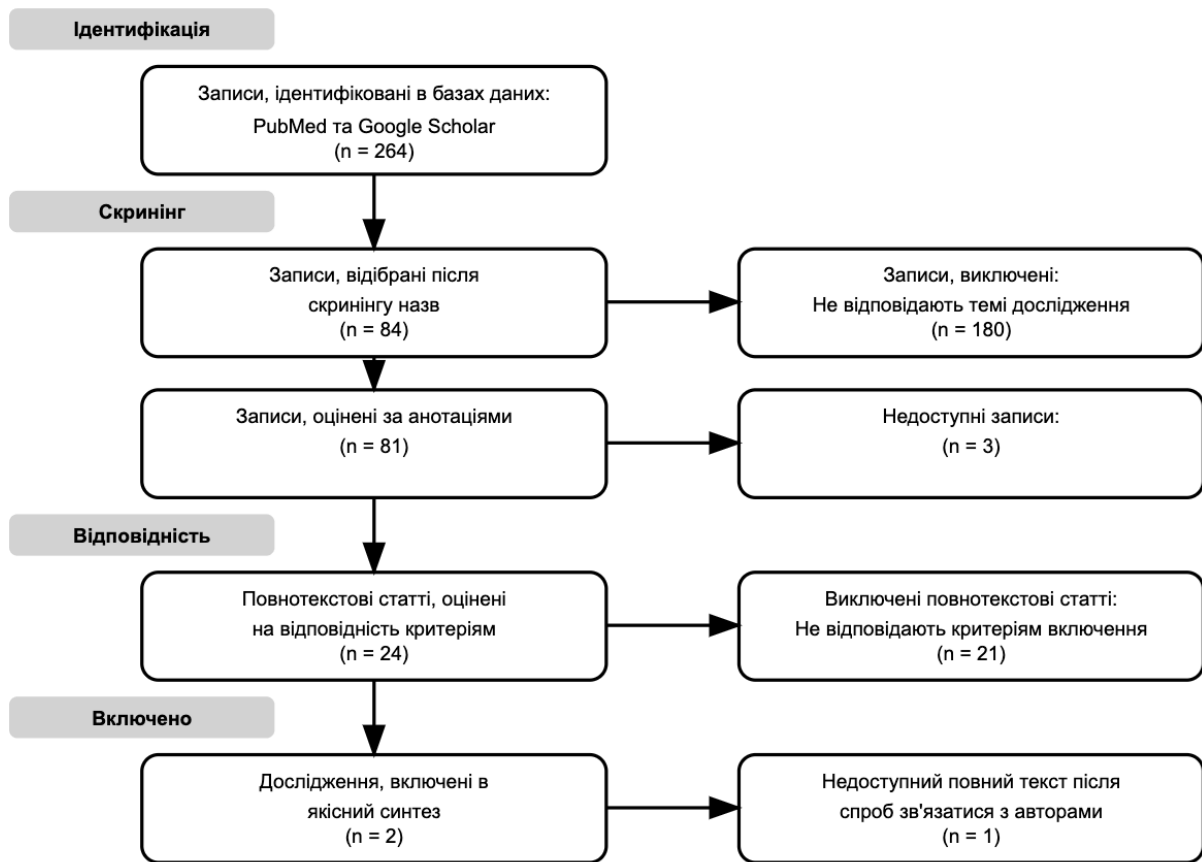


Рис. 1. Діаграма PRISMA процесу відбору досліджень для систематичного огляду.

Основні характеристики включених досліджень представлено в табл. 1. Обидва включені дослідження – Fulco et al. (2014) та Sándor et al. (2014) – були обсерваційними серіями випадків з відносно малою кількістю пацієнтів. Дослідження Fulco et al. включало всього 5 пацієнтів з дефектами крильного хряща носа після резекції немеланомного раку шкіри у віковій групі 76-88 років. В той час як Sándor et al. описали 13 пацієнтів з різноманітними дефектами лицевого скелету, з яких лише 2 мали перфорацію носової перегородки, у віковій групі 36-75 років. Тривалість спостереження була порівнянною в обох дослідженнях: ≥ 12 місяців у Fulco et al. та 12-28 місяців для пацієнтів з перфорацією носової перегородки у Sándor et al.

Включені дослідження демонстрували суттєві відмінності у використаних клітин-

них технологіях, як показано в табл. 2. Fulco та співавтори застосовували аутологічні хондроцити, отримані при біопсії хряща носової перегородки (6 мм), в той час як Sándor зі співавторами використовували аутологічні стовбурові клітини з жирової тканини (ASCs), отримані з підшкірної жирової тканини передньої черевної стінки (50-200 мл). У дослідженні Sándor та співавторів проводилась детальна характеристика клітин за допомогою проточної цитометрії з оцінкою експресії різних маркерів, тоді як у Fulco та співавторів така інформація не наводилась. Кількість імплантованих клітин у Sándor et al. для септальних дефектів становила від 3,110,000 до 8,287,500 клітин, тоді як у Fulco et al. точна кількість не вказувалась. Період культивування клітин був відносно подібним: 4 тижні у Fulco et al. та до 1 міс. у Sándor et al.

Таблиця 1

Основні характеристики включених досліджень

Параметр	Дослідження		Гетерогенність
	Fulco et al., 2014	Sándor et al., 2014	
Дизайн дослідження	Обсерваційне «першим на людях» (first-in-human trial)	Серія клінічних випадків	Помірна: обидва дослідження є неконтрольованими серіями випадків
Кількість пацієнтів	5	13 (з них 2 з перфорацією носової перегородки)	Висока: різна кількість пацієнтів і локалізація дефектів
Популяція пацієнтів	Пацієнти з дефектами крильного хряща носа після резекції немеланомного раку шкіри	Різноманітні дефекти лицевого скелету, включно з перфорацією носової перегородки	Висока: різні типи дефектів
Вікова група	Літні пацієнти (76-88 років)	Ширша вікова група (36-75 років)	Помірна: частково перекриваються
Первинна кінцева точка	Безпека та доцільність процедури	Успішна інтеграція конструкції до навколишнього скелета	Помірна: різні, але взаємопов'язані кінцеві точки
Тривалість спостереження	≥12 місяців	12-28 місяців для пацієнтів з перфорацією носової перегородки	Низька: подібна тривалість спостереження

Таблиця 2

Клітинні технології, що застосовувались в дослідженнях

Параметр	Дослідження		Гетерогенність
	Fulco et al., 2014	Sándor et al., 2014	
Тип клітин	Аутологічні хондроцити	Аутологічні стовбурові клітини з жирової тканини (ASCs)	Висока: різні типи клітин
Джерело клітин	Біопсія хряща носової перегородки (6 мм)	Підшкірна жирова тканина передньої черевної стінки (50-200 мл)	Висока: різні джерела і об'єми забору тканини
Характеристика клітин	Не повідомляється детально	Проточна цитометрія з позитивною експресією CD49d, CD73, CD90, CD105, HLA-ABC; помірною експресією CD14 і CD106; низькою експресією CD19, CD34, CD45 і HLA-DR	Не можна оцінити через відсутність даних в одному дослідженні
Кількість імплантованих клітин	Не вказана чітко	Широкий діапазон: для септальних дефектів 3,110,000-8,287,500 клітин	Не можна оцінити через відсутність даних в одному дослідженні
Період культивування	4 тижні (2 тижні інкубації + 2 тижні на скаффолді)	10 діб – 1 міс. в залежності від дефекту	Низька: подібні періоди

Зазначимо, що в досліджуваних роботах також використовувались різні типи скаффолдів та техніки імплантації (табл. 3). Fulco et al. застосовували мембрани Chondro-Gide (колаген I та III типу тварин-

ного походження) розміром 25×25×2 мм, тоді як Sándor et al. для дефектів носової перегородки використовували ChronOS Strip (β-TCP з ε-полікапролактоном) розміром 2,5×2,5×3,0 мм (1,9 мл). Жодне з дослі-

джен не використовувало додаткові фактори росту при закритті хрящових дефектів носа, хоча Sándor et al. застосовували rhBMP-2 для дефектів інших локалізацій. Хірургічні техніки відрізнялись: Fulco et al.

формували трансплантат під час операції та імплантували його під клапот після видалення пухлини, тоді як Sándor et al. розміщували трансплантат між м'якотканинними клаптями з обох сторін перфорації.

Таблиця 3

Варіації хірургічних методів та типів скаффолдів

Параметр	Дослідження		Гетерогенність
	Fulco et al., 2014	Sándor et al., 2014	
Тип скаффолда	Мембрани Chondro-Gide (колаген I та III типу свинячого походження)	ChronOS Strip (β -TCP з ϵ -полікапролактоном) для септальних дефектів	Висока: різні матеріали скаффолдів
Розмір скаффолда	25×25×2 мм	2,5×2,5×3,0 мм (1,9 мл) для септальних дефектів	Помірна: адаптовані до розміру дефекту
Додаткові фактори росту	Не використовувалися	Не використовувалися для септальних дефектів (в інших локалізаціях застосовували rhBMP-2)	Низька: не використовувалися в обох дослідженнях для назальних дефектів
Хірургічна техніка	Формування трансплантата під час операції, імплантація після видалення пухлини під клапот	М'якотканинні клапти з обох сторін перфорації, трансплантат розміщений між клаптями	Помірна: різні техніки, адаптовані до типу дефекту
Фіксація трансплантата	Абсорбуючі шви на краях	Не вказано	Неможливо оцінити внаслідок відсутності даних в одному дослідженні

Як не дивно, результати лікування у включених дослідженнях значно відрізнялись один від одного (табл. 4). У дослідженні Fulco et al. спостерігалася 100% успішність закриття хрящових дефектів (5/5), тоді як у Sándor et al. успішність закриття перфорації носової перегородки становила лише 50% (1/2). Функціональні результати також відрізнялися: клінічно задовільна функція дихання спостерігалася у всіх пацієнтів Fulco et al. Гістологічна оцінка у Fulco et al. показала формування фіброзно-м'язової жирової тканини через 6 міс. після імплантації, тоді як у Sándor et al. гістологічні дані для септальних перфорацій не наводилися. Щодо стабільності результатів, у Fulco et al. відзначалися стабільні результати через 18-30 міс., а у Sándor et al. – стабільний результат у одного пацієнта через 28 міс. та невдача через 12 міс. – у іншого.

Аналіз факторів, що потенційно можуть впливати на ефективність лікування, представлений у табл. 5. Так, розмір дефекту варіювався таким чином: у дослідженні Fulco et al. дефекти включали >50% площі великого крильного хряща носа, а у Sándor et al. перфорації носової перегородки мали розміри 0,5×0,5 см та 0,9×0,8 см. Вік пацієнтів також відрізнявся: переважно пацієнти літнього віку (76-88 років) у дослідження Fulco et al. та пацієнти середнього віку (44 і 50 років) з перфорацією носової перегородки – у Sándor et al. Інформація про попередні втручання не наводилася в обох дослідженнях, хоча це може бути важливим фактором ризику рецидиву дефекту. Також важливим виявився поведінковий фактор – у дослідженні Sándor et al. в одного із пацієнтів внаслідок травматичного пошкодження слизової оболонки порожнини носа самоманіпуляціями виник рецидив дефекту.

Таблиця 4

Детальна характеристика результатів дослідження

Параметр	Дослідження		Гетерогенність
	Fulco et al., 2014	Sándor et al., 2014	
Успішність закриття дефекту	100% (5/5) для дефектів крильних хрящів	50% (1/2) для перфорації носової перегородки	Висока: різні показники успішності
Функціональний результат	Клінічно задовільна дихальна функція у всіх пацієнтів	Успішне закриття у 1 пацієнта, невдача у 1 пацієнта	Висока: різні функціональні результати
Естетичний результат	Всі пацієнти задоволені естетичним виглядом	Детально не оцінювався	Не можливо оцінити через відсутність порівнянних даних
Гістологічна оцінка	Біопсія через 6 місяців показала формування аналогічних структур: фіброзно-м'язової жирової тканини	Не повідомляється	Не можливо оцінити через відсутність даних в одному дослідженні
Стабільність результату	Стабільний результат через 18-30 місяців	Стабільний результат у 1 пацієнта через 28 міс., невдача через 12 міс. у іншого	Висока: різна стабільність результатів

Таблиця 5

Фактори, які впливають на ефективність лікування

Фактор	Дослідження		Висновок
	Fulco et al., 2014	Sándor et al., 2014	
Розмір дефекту	Дефекти включали >50% площі	Перфорації носової перегородки 0,5×0,5 см та 0,9×0,8 см	Можливий вплив на результат, але недостатньо даних для чітких висновків
Вік пацієнта	Пацієнти похилого віку (76-88 років)	Пацієнти середнього віку (44 і 50 років)	Не виявлено чіткого впливу віку на результат
Попередні втручання	Не повідомляється	Не повідомляється	Неможливо оцінити
Поведінкові фактори	Не повідомляється	Самотравматизація слизової оболонки порожнини носа призвела до клінічної невдачі у 1 пацієнта	Важливий фактор, що впливає на результат

При аналізі безпеки у дослідженні Fulco et al. не було зареєстровано локальних або системних побічних ефектів протягом 12 міс. спостереження. При цьому, в дослідженні Sándor et al. спостерігалось оголення трансплантата у одного пацієнта, але це було пов'язано з поведінковими факторами пацієнта, а не з самою процедурою. Інформація про ускладнення донорської ділянки не наводилася в жодному проаналізованому дослідженні. Імунологічні реакції не реєструвалися у Fulco et al., а у Sándor et al. ця

інформація не наводилася. Щодо ризику онкогенезу, у Fulco et al. не виявлено експресії p53 або Ki-67 в трансплантатах, а у Sándor et al. перевірялася геномна стабільність клітин за допомогою каріотипування. Узагальнений аналіз безпеки та побічних ефектів представлено у табл. 6.

Після синтезу даних, нами була проведена оцінка якості доказів з використанням методології GRADE, яка показала "дуже низький" рівень доказовості для всіх досліджуваних результатів (табл. 7). Почат-

ковий рівень якості доказів був "низький" для обох досліджень, оскільки вони були неконтрольованими обсерваційними (серії випадків). Рівень доказовості був знижений на 1 пункт для всіх результатів через обмеження дизайну досліджень (відсутність рандомізації, контрольних груп, засліплення, малі розміри вибірок). Невідповідність результатів призвела до зниження ще на 1

пункт для всіх результатів, крім розділу "Безпека та побічні ефекти", де результати були відносно узгодженими. Опосередкованість доказів та неточність результатів також призвели до зниження на 1 пункт для всіх результатів. Для розділу "Безпека та побічні ефекти" додатково знижено на 1 пункт через можливе упередження в бік неповідомлення про негативні результати.

Таблиця 6

Зведені дані аналізу безпеки та побічних реакцій

Параметр	Дослідження		Висновок
	Fulco et al., 2014	Sándor et al., 2014	
Локальні побічні ефекти	Не зареєстровано після 12 міс.	Оголення трансплантата у 1 пацієнта	Мінімальні локальні побічні ефекти, пов'язані більше з поведінкою пацієнта
Системні побічні ефекти	Не зареєстровано після 12 міс.	Не повідомляється	Не виявлено системних побічних ефектів
Ускладнення донорської ділянки	Не повідомляється	Не повідомляється для	Неможливо оцінити
Імунологічні реакції	Не зареєстровано	Не повідомляється	Мінімальний ризик при використанні аутологічних клітин
Ризик онкогенезу	Не виявлено p53 або Ki-67 в трансплантатах	Перевірена геномна стабільність клітин каріотипуванням	Низький ризик онкогенезу при відповідних протоколах культивування

Таблиця 7

Зведена таблиця оцінки якості доказів

Результат	Початковий рівень	Обмеження дизайну	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Упередженість публікацій	Підвищуючі фактори	Фінальний рівень
Закриття перфорації	Низький	-1	-1	-1	-1	0	0	Дуже низький
Покращення функції носового дихання	Низький	-1	-1	-1	-1	0	0	Дуже низький
Безпека та побічні ефекти	Низький	-1	0	-1	-1	-1	0	Дуже низький
Гістологічні показники регенерації	Низький	-1	-1	-1	-1	0	0	Дуже низький

Якщо проаналізувати отримані дані за методологією, можна зробити чіткий висновок, що якість наявних доказів щодо ефек-

тивності застосування стовбурових клітин для лікування перфорацій носової перегородки є вкрай низькою. Це суттєво обмежує

нашу впевненість у реальній ефективності та безпеці даного методу. Проблема полягає в кількох ключових аспектах. По-перше, ми маємо справу лише з двома дослідженнями, які відповідають критеріям включення, що саме по собі є недостатнім для формування ґрунтовної доказової бази. По-друге, обидва дослідження є обсерваційними серіями випадків без контрольних груп, що суттєво знижує їх методологічну якість. Додатково обмежує доказовість малий розмір вибірок – загалом лише 7 пацієнтів із проблемами носової ділянки, з яких тільки 2 мали власне перфорацію носової перегородки. Важливим фактором є також значна гетерогенність – дослідження використовували різні типи стовбурових клітин, різні скаффолди та хірургічні техніки, що унеможлиблює їх пряме порівняння. Більше того, дослідження Fulco et al. взагалі стосувалося дефектів крильних хрящів носа, а не перфорацій носової перегородки, що додатково обмежує можливість екстраполяції його результатів на цільову патологію. Слід також відзначити обмежений період спостереження та відсутність стандартизованих методів оцінки результатів у обох дослідженнях, що перешкоджає надійному аналізу довгострокової ефективності та безпеки. З наукової точки зору, рівень доказовості "дуже низький" за GRADE означає, що будь-яка оцінка ефекту є вкрай непевною і може суттєво відрізнятися від реального ефекту. Це не означає, що метод не працює, а лише те, що наявних даних недостатньо для формування надійних висновків.

Тому ситуація, що склалася, чітко вказує на необхідність проведення більш якісних досліджень – бажано рандомізованих контрольованих випробувань з адекватним розміром вибірки, стандартизованими протоколами та тривалим періодом спостереження. Тільки так можна буде визначити справжній потенціал застосування стовбурових клітин у регенерації слизової оболонки порожнини носа при перфораціях носової перегородки.

Обговорення результатів

Представлений систематичний огляд висвітлює сучасний стан досліджень щодо застосування стовбурових клітин у регене-

рації слизової оболонки порожнини носа при перфораціях носової перегородки. Отримані результати вказують на дуже обмежену доказову базу, що складається лише з двох досліджень, які відповідають критеріям включення – Fulco et al. (2014) та Sándor et al. (2014).

Fulco та співавтори продемонстрували успішне застосування біохряща, отриманого з аутологічних назальних хондроцитів, для реконструкції носа після видалення пухлин. У всіх п'яти пацієнтів було досягнуто позитивних естетичних та функціональних результатів впродовж року спостереження без ускладнень. Однак важливо зазначити, що це дослідження стосувалося реконструкції крильних хрящів носа, а не перфорацій носової перегородки, що обмежує можливість екстраполяції результатів.

Sándor та співавтори, використовуючи мезенхімальні стовбурові клітини з жирової тканини (ASCs) у комбінації з бета-трикальційфосфатом, досягли 50% успіху (1 з 2 пацієнтів) при лікуванні перфорацій носової перегородки.

Принципова відмінність між дослідженнями полягає у типі використаних клітин: Fulco зі співавторами застосовували аутологічні хондроцити, тоді як Sándor та співавтори – стовбурові клітини з жирової тканини. Ця різниця важлива, оскільки хондроцити вже є диференційованими клітинами хрящової тканини, тоді як ASCs мають потенціал диференціюватися в різні типи клітин, включаючи хондроцити, що потенційно розширює їх терапевтичні можливості.

Застосування різних типів скаффолдів також є суттєвим аспектом. Fulco та співавтори використовували мембрани ChondroGide (колаген I та III типу свинячого походження), тоді як Sándor та співавтори для перфорацій носової перегородки застосовували ChronOS Strip (β-TCP з ε-полікапролактоном). Вибір матеріалу скаффолда суттєво впливає на механічні властивості, біосумісність та швидкість біодеградації конструкції.

Важливим спостереженням є відсутність застосування екзогенних факторів росту в обох дослідженнях для перфорацій носової перегородки. Це спрощує процедуру

ру та знижує її вартість, що сприяє потенційному клінічному впровадженню. Однак, як зазначають Morrison та співавтори (2018) у своєму дослідженні співкультивування ADSC і хондроцитів, присутність хондроцитів може забезпечувати необхідні сигнали для диференціації МСК через паракринні, юкстакринні та щільні міжклітинні з'єднання, що, ймовірно, пояснює ефективність методу без додавання факторів росту [11].

Результати цього систематичного огляду корелюють з даними Lan та співавторів (2022), які продемонстрували, що біодруковані конструкції набували достатньої механічної міцності для хірургічних маніпуляцій після 9 тижнів культивування і продовжували зміцнюватися після імплантації. Це вказує на можливість створення персоналізованих тканинних конструкцій за допомогою 3D-біодруку для реконструкції структур носа [10].

Наше дослідження також узгоджується з висновками Yucel та колег (2016), які продемонстрували, що застосування ADSC значно підвищує життєздатність композитних трансплантатів, що складаються з сполучної тканини та хряща, через стимуляцію неоваскуляризації та пригнічення запальних процесів [8].

Важливим аспектом, що потребує обговорення, є довгострокова стабільність результатів. В обох дослідженнях спостерігалася хороша стабільність результатів у пацієнтів з успішними результатами протягом періоду спостереження (від 12 до 52 міс.). Це свідчить про потенційну довготривалу ефективність методики, за умови відсутності зовнішніх факторів, що можуть негативно впливати на результат (наприклад, поведінкові фактори, як у дослідженні Sándor та співавторів).

Результати цього систематичного огляду підтверджують необхідність подальших досліджень застосування тканинної інженерії та стовбурових клітин для лікування перфорацій носової перегородки. Незважаючи на обмежену доказову базу, наявні результати вказують на потенційну ефективність цього підходу, особливо якщо врахувати недоліки традиційних методів лікування та високий відсоток невдач при хірургічному закритті великих перфорацій.

Обмеження дослідження

Даний систематичний огляд має кілька суттєвих обмежень, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів.

1. Обмежена кількість досліджень: до аналізу було включено лише два дослідження, що відповідали критеріям включення. Це суттєво обмежує можливість проведення метааналізу та формулювання надійних висновків щодо ефективності та безпеки застосування стовбурових клітин при перфораціях носової перегородки.

2. Невелика кількість пацієнтів: загальна кількість пацієнтів у включених дослідженнях була надзвичайно малою – всього 7 пацієнтів із проблемами носової ділянки, з яких лише 2 мали перфорацію носової перегородки. Це значно обмежує статистичну потужність дослідження та можливість виявлення справжніх ефектів втручання.

3. Методологічна якість досліджень: обидва включені дослідження були обсерваційними серіями випадків без контрольних груп, що суттєво знижує їх методологічну якість та рівень доказовості. Відсутність рандомізації, засліплення та контрольних груп підвищує ризик систематичної помилки.

4. Гетерогенність втручання: включені дослідження використовували різні типи стовбурових клітин, різні скаффолди та хірургічні техніки, що унеможлиблює їх пряме порівняння та проведення метааналізу. Така гетерогенність також обмежує можливість формулювання конкретних рекомендацій щодо оптимального протоколу лікування.

5. Обмежений період спостереження: хоча в обох дослідженнях період спостереження був відносно тривалим (від 12 до 52 міс.), він може бути недостатнім для виявлення рідкісних пізніх ускладнень або оцінки довготривалої стабільності результатів.

6. Потенційне упередження публікацій: існує ймовірність, що дослідження з негативними результатами застосування стовбурових клітин при перфораціях носової перегородки не були опубліковані, що може призвести до переоцінки ефективності методу.

7. Обмеження пошуку літератури: незважаючи на комплексну стратегію пошуку, існує можливість, що деякі релевантні дос-

лідження не були виявлені, особливо неопубліковані дані або дослідження, опубліковані мовами, які не входили до основних баз даних.

Висновки

1. Сучасна доказова база щодо ефективності застосування стовбурових клітин у регенерації слизової оболонки порожнини носа при перфораціях носової перегородки є вкрай обмеженою, з дуже низьким рівнем доказовості згідно методології GRADE.

2. Наявні дослідження демонструють потенційно перспективні результати застосування аутологічних хондроцитів та мезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини у поєднанні з відповідними скаффолдами для закриття перфорацій носової перегородки та реконструкції інших хрящових назальних дефектів.

3. Аналіз включених досліджень вказує на відсутність серйозних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням стовбурових клітин при перфораціях носової перегородки, що свідчить про відносну безпеку методу в короткостроковій та середньостроковій перспективі.

4. Сучасні технології тканинної інженерії, включаючи 3D-біодрук та культивування різних типів клітин, відкривають нові перспективи для створення персоналізованих трансплантатів з оптимальними біомеханічними властивостями для реконструкції перфорацій носової перегородки.

Незважаючи на вкрай обмежену кількість клінічних досліджень на людях, наявні результати все ж вказують на перспективність подальшого вивчення застосування стовбурових клітин при перфораціях носової перегородки. Наразі доступні численні дослідження *in vitro* та експерименти *in vivo* на тваринних моделях, які демонструють значний потенціал клітинних технологій у регенерації хрящової тканини. Однак клінічних досліджень, проведених на людях, критично мало, що й обумовлює отримані нами результати з дуже низьким рівнем доказовості. Тому вкрай необхідні подальші якісні клінічні дослідження з більшими вибірками пацієнтів, чітко визначеними критеріями ефективності та тривалим періодом спостереження, щоб належним чином оцінити переваги методу порівняно з традиційними хірургічними підходами.

References

1. Pedroza F, Patrocinio LG, Arevalo O. A review of 25-year experience of nasal septal perforation repair. *Arch Facial Plast Surg.* 2007 Jan-Feb;9(1):12-8. doi: 10.1001/archfaci.9.1.12.
2. Kridel RW. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2004 Nov;12(4):435-50, vi. doi: 10.1016/j.fsc.2004.04.014.
3. Ribeiro JS, da Silva GS. Technical advances in the correction of septal perforation associated with closed rhinoplasty. *Arch Facial Plast Surg.* 2007 Sep-Oct;9(5):321-7. doi: 10.1001/archfaci.9.5.321.
4. Kridel RW, Foda H, Lunde KC. Septal perforation repair with acellular human dermal allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Jan;124(1):73-8. doi: 10.1001/archotol.124.1.73.
5. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, Lesperance MM. Cummings Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 3-Volume Set. 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2014. ISBN: 9780323278201.
6. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999 Apr 2;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
7. Fulco I, Miot S, Haug MD, Barbero A, Wixmerten A, Feliciano S, et al. Engineered autologous cartilage tissue for nasal reconstruction after tumour resection: an observational first-in-human trial. *Lancet.* 2014 Jul 26;384(9940):337-46. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60544-4.
8. Yucel E, Alagoz MS, Eren GG, Yasar EK, Izmirli HH, Duruksu G, et al. Use of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells to Increase Viability of Composite Grafts. *J Craniofac Surg.* 2016 Jul;27(5):1354-60. doi: 10.1097/SCS.0000000000002707.

9. Sándor GK, Numminen J, Wolff J, Thesleff T, Miettinen A, Tuovinen VJ, et al. Adipose Stem Cells Used to Reconstruct 13 Cases With Cranio-Maxillofacial Hard-Tissue Defects. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Apr;3(4):530-40. doi: 10.5966/sctm.2013-0173.
10. Lan X, Liang Y, Vyhldal M, Erkut EJ, Kunze M, Mulet-Sierra A, et al. In vitro maturation and in vivo stability of bioprinted human nasal cartilage. *J Tissue Eng.* 2022 Mar 17;13:20417314221086368. doi: 10.1177/20417314221086368.
11. Morrison RJ, Nasser HB, Kashlan KN, Zopf DA, Milner DJ, Flanagan CL, et al. Co-Culture of Adipose-Derived Stem Cells and Chondrocytes on Three-Dimensionally Printed Bioscaffolds for Craniofacial Cartilage Engineering. *Laryngoscope.* 2018 Jul;128(7):E251-E257. doi: 10.1002/lary.27200.

Надійшла до редакції 04.08.2025

© Ю.В. Деєва, Л.Р. Криничко, О.В. Мотайло, 2025

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У РЕГЕНЕРАЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ НОСА ПРИ ПЕРФОРАЦІЯХ НОСОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД

Деєва ЮВ, Криничко ЛР, Мотайло ОВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Email: deevanmu@gmail.com

А н о т а ц і я

Актуальність: Перфорація носової перегородки є складною клінічною проблемою з непередбачуваними результатами лікування традиційними хірургічними методами. Успішність операцій варіюється в межах 53-90%, особливо складно піддаються корекції дефекти діаметром понад 2 см. Регенеративна медицина з використанням стовбурових клітин може запропонувати альтернативні підходи до відновлення тканин носової перегородки.

Мета: Провести систематичний огляд та метааналіз наявних досліджень щодо ефективності стовбурових клітин у регенерації слизової оболонки носа при перфораціях носової перегородки.

Матеріали та методи: Систематичний огляд проведено відповідно до рекомендацій PRISMA 2020. Пошук здійснювався у базах даних MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science, Scopus та інших електронних ресурсах до травня 2025 р. Включались дослідження різних типів із застосуванням стовбурових клітин для лікування перфорацій носової перегородки. Оцінка якості проводилась з використанням інструментів RoB 2, ROBINS-I та шкали JBI. Якість доказів оцінювалась за методологією GRADE.

Результати: Первинний пошук виявив 264 публікації. Після скринінгу до фінального аналізу включено лише 2 дослідження: Fulco et al. (2014) та Sándor et al. (2014). Загалом проаналізовано 7 пацієнтів із назальними дефектами, з яких лише 2 мали перфорацію носової перегородки. Fulco et al. використовували аутологічні хондроцити з мембранами Chondro-Gide, досягши 100% успіху для крильних хрящів носа. Sándor et al. застосовували мезенхімальні стовбурові клітини з жирової тканини з β -трикальційфосфатом, досягши 50% успіху (1/2) для перфорацій носової перегородки. Серйозних побічних ефектів не зареєстровано. Якість доказів за GRADE оцінена як "дуже низька" для всіх результатів.

Висновки: Сучасна доказова база щодо ефективності стовбурових клітин при перфораціях носової перегородки є вкрай обмеженою з дуже низьким рівнем доказовості. Наявні дослідження демонструють потенційно перспективні результати без серйозних побічних ефектів, але вкрай необхідні подальші якісні рандомізовані контрольовані дослідження з більшими вибірками пацієнтів для належної оцінки ефективності та безпеки методу.

Ключові слова: ніс, носова порожнина, носова перегородка, перфорація носової перегородки, стовбурові клітини, мезенхімальні стовбурові клітини, тканинна інженерія, систематичний огляд.

EFFICACY OF STEM CELLS IN NASAL MUCOSA REGENERATION FOR SEPTAL PERFORATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

Dieieva Yu, Krynychko L, Motailo O
Bogomolets National Medical University
Email: deevanmu@gmail.com

Abstract

Background: Nasal septal perforation represents a complex clinical problem with unpredictable treatment outcomes using traditional surgical methods. Success rates vary between 53-90%, with defects larger than 2 cm diameter being particularly challenging to repair. Regenerative medicine using stem cells may offer alternative approaches for nasal septal tissue restoration.

Objective: To conduct a systematic review and meta-analysis of available studies on the effectiveness of stem cells in nasal mucosa regeneration for septal perforations.

Methods: This systematic review was conducted according to PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, Web of Science, Scopus, and other electronic databases through May 2025. Studies of various designs using stem cells for nasal septal perforation treatment were included. Quality assessment was performed using RoB 2, ROBINS-I, and JBI tools. Evidence quality was assessed using GRADE methodology.

Results: Initial search identified 264 publications. After screening, only 2 studies met inclusion criteria: Fulco et al. (2014) and Sándor et al. (2014). A total of 7 patients with nasal defects were analyzed, of which only 2 had septal perforations. Fulco et al. used autologous chondrocytes with Chondro-Gide membranes, achieving 100% success for nasal alar cartilage defects. Sándor et al. employed adipose-derived mesenchymal stem cells with β -tricalcium phosphate, achieving 50% success (1/2) for septal perforations. No serious adverse effects were reported. Evidence quality was rated as "very low" by GRADE methodology for all outcomes.

Conclusions: Current evidence base regarding stem cell effectiveness for nasal septal perforations is extremely limited with very low level of evidence. Available studies demonstrate potentially promising results without serious adverse effects, but high-quality randomized controlled trials with larger patient samples are urgently needed to properly assess the method's efficacy and safety.

Keywords: nose, nasal cavity, nasal septum, nasal septal perforation, stem cells, mesenchymal stem cells, tissue engineering, systematic review.