

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛЬНЫМИ ДЕФЕКТАМИ СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ МЫШЦЕЛКОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.И. Брянская, Р.М. Тихилов, Т.А. Куляба, Н.Н. Корнилов

*ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздравсоцразвития России,
директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов
Санкт-Петербург*

Статья посвящена обзору результатов клинического применения основных методик лечения локальных дефектов хряща коленного сустава: мезенхимальной стимуляции хондрогеза и мозаичной костно-хрящевой аутопластике. Особое внимание авторы уделяют наиболее прогрессивным методам, интенсивно развивающимся в последние годы: использованию культур клеток, способных к хондрогенезу: хондроцитов и аутологических мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток.

Ключевые слова: коленный сустав, хрящ, регенерация, артропластика.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL DEFECTS OF JOINT SURFACE OF FEMUR CONDYLES (REVIEW)

A.I. Bryanskaya, R.M. Tikhilov, T.A. Kulyaba, N.N. Kornilov

The article provides an overview of the clinical application of basic treatment techniques of local knee cartilage defects: marrow stimulation techniques and autologous osteochondral mosaicplasty. Particular attention authors give the most progressive methods, intensively developing in recent years: the use of cultures of cells capable of chondrogenesis: chondrocytes and mesenchymal stem cells.

Key words: knee joint, cartilage, regeneration, arthroplasty.

Локальные нарушения целостности хрящевого покрова являются следствием травм и заболеваний коленного сустава, чаще ограничиваются одним отделом сустава, локализируются в пределах хряща или вовлекают в патологический процесс подлежащую субхондральную кость [11]. При неадекватном лечении они ведут к раннему дегенеративно-дистрофическому поражению сустава [15].

По данным отечественных и зарубежных авторов, травмы коленного сустава составляют 4,1–4,9% от общего числа повреждений опорно-двигательной системы [15, 40]. Чаще травмы коленного сустава возникают у лиц молодого возраста, ведущих активный образ жизни, подверженных значительным физическим нагрузкам, занимающихся спортом [8, 15].

Локальная деструкция хряща травматического генеза является частой причиной боли и нарушения функции и выявляется как изолированно, так и в сочетании с повреждениями других структур у 14–26% пациентов с патологией коленного сустава [4].

Наряду с травмами, причиной локальных дефектов хрящевого покрова мыщелков бедренной кости и надколенника является рассекающий остеохондрит, встречающийся у 30 человек на 100 тыс. населения, преимущественно у лиц молодого возраста, приводящий к болевому синдрому и раннему нарушению функции сустава [52].

Рассекающий остеохондрит относят к остеохондропатиям, характеризующимся асептическим некрозом субхондральной кости [2]. По данным литературы, в 2–4 раза чаще он поражает мужчин [39].

Гиалиновый хрящ обладает низким регенераторным потенциалом, при этом неадекватная терапия приводит к раннему и быстрому прогрессированию гонартроза [11, 15].

Оперативные вмешательства при повреждениях хряща направлены на замещение дефекта тканью, приближающейся по своим свойствам к гиалиновому хрящу и принципиально могут быть разделены на две группы:

– стимуляция костно-мозговой ткани, т. е. содействие восстановлению дефекта за счет фор-

мирования кровяного сгустка и миграции в него из костного мозга мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, способных дифференцироваться в хондробласты;

– имплантация ткани, содержащей хондроциты, или клеток, способных к хондрогенезу.

Способы хирургической стимуляции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. Данная группа включает следующие оперативные методы: шейвирование – иссечение разволокненного хряща до здоровой ткани без обнажения субхондральной кости; спонгиозация – резекция суставной поверхности с субхондральной костью; такое же по объему вмешательство, выполняемое под артроскопическим контролем, называется абразивной хондропластикой; создание микропереломов (микрофрактуринг) – формирование множественных отверстий в субхондральной кости глубиной 2–4 мм; туннелизация – рассверливание обнаженных участков субхондральной кости тонкой спицей на глубину 2–3 см [17, 61].

Основное преимущество техник стимуляции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга заключается в малой инвазивности, травматичности и возможности их выполнения под артроскопическим контролем. Перфорация субхондральной пластинки приводит к миграции мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга в область дефекта и его заполнению фиброзной тканью. Показания к операциям микрофрактуринга, туннелизации субхондральной кости устанавливаются при рассекающем остеохондрите (болезнь Кенига) на различных стадиях заболевания, хондральных и остеохондральных переломах, при этом глубина поражения, по данным магнито-резонансного исследования и артроскопии, не должна превышать 5–7 мм. Обязательным условием достижения положительного результата является хорошее кровоснабжение субхондральной кости [17, 60]. Новообразованная ткань значительно уступает по своим механическим свойствам гиалиновому хрящу, что приводит к раннему развитию дегенеративно-дистрофического поражения сустава. У подростков отдаленные положительные результаты достижимы при рассекающем остеохондрите, при закрытии зон роста их результаты значительно хуже [30, 61].

Микрофрактуринг выполняют специальным артроскопическим долотом, нанося насечки на глубину 2–4 мм с расстоянием между ними около 4 мм [5]. В результате этого в зоне повреждения формируется так называемый суперсгусток, являющийся оптимальной средой для мигрирующих из костного мозга стволовых клеток, обеспечивающих формирование и замещение дефек-

та суставной поверхности фиброзным хрящом [11, 60].

Туннелизацию субхондральной кости производят спицей Киршнера или тонким шилом, располагая их перпендикулярно суставной поверхности и вводя на глубину 2–4 см в различных направлениях, оставляя около 5–6 мм неповрежденной кости между перфорированными отверстиями [5, 9].

В литературе приведены различные, зачастую противоречивые данные о результатах экспериментального и клинического применения методик стимулирования мезенхимальной ткани костного мозга для восстановления поврежденной суставной поверхности. N. Mitchell и N. Shepard в 1976 г. в экспериментальном исследовании на кроликах установили, что абразивная хондропластика и туннелизация субхондральной кости стимулируют восстановление больших участков суставной поверхности. Однако уже через год происходят фибрилляция и дальнейшее разрушение образованной хрящеподобной ткани, этот процесс ускоряется значительными физическими нагрузками [49].

J.R. Steadmen с соавторами добились хороших отдаленных результатов микрофрактуринга у 76% пациентов, проведя 1800 наблюдений в сроки от 2 до 11 лет [61].

По данным Д.А. Маланина, лучшие результаты стимулирования мезенхимальной ткани при сравнении абразивной хондропластики, туннелизации и микрофрактуринга получены при методике создания микропереломов. Автор выделил факторы, неблагоприятно влияющие на процесс регенерации и ведущие к быстрой деструкции вновь образованной ткани: возраст пациентов старше 35 лет, высокий уровень физических нагрузок до и после оперативного лечения, повреждения хряща в сочетании с повреждениями других внутрисуставных структур (менисков, связок), избыточный вес, осевые деформации конечности [9].

По данным среднесрочного проспективного анализа эффективности методик стимулирования мезенхимальной ткани (сроки наблюдений от 3 до 7 лет), проведенного в Белорусском НИИ травматологии и ортопедии, лучшие результаты по шкале Lysholm-Tegner были достигнуты после микрофрактуринга субхондральной кости (суммарно 90,6% отличных и хороших результатов через 3 года и 69,3% – через 7 лет после операции), в сравнении с абразивной хондропластикой (72,4% и 55,6% соответственно) и туннелизацией (82,4% и 65%) [16].

K. Mithoefer с соавторами для анализа результатов клинического применения операций, направленных на стимуляцию клеток мезенхималь-

ной ткани костного мозга (микрофрактуринг, туннелизация, абразивная хондропластика), использовали высокочувствительную балльную шкалу, предложенную Internationally Cartilage Repair Society (ICRS). Полученные результаты оказались хуже, чем в других исследованиях: клинически улучшение наблюдалось в течение первых 18 месяцев, затем наступало ухудшение функции коленного сустава по шкале ICRS. Почти у половины пациентов, по данным магнитно-резонансной томографии, выявлялся костно-хрящевой дефект, в 25% наблюдений он замещался костной тканью [50].

Отдаленные результаты различных способов хирургического лечения локальных дефектов хряща зависят от особенностей послеоперационной реабилитационной программы. J.R. Steadman с соавторами рекомендуют ограничение сгибания до 90° и исключение осевой нагрузки до 6 недель после операций стимуляции костного мозга [62], в то время как К.А. Новоселов с соавторами назначают дозированную нагрузку с 4-й недели после туннелизации субхондральной кости, а полную – через 6–7 недель [11]. Комплексная реабилитационная терапия включает ЛФК, массаж, водные и физиотерапевтические процедуры.

Способы хирургической имплантации тканей, содержащих хондроциты, и клеток, обладающих хондрогенным потенциалом. Неудовлетворенность хирургов результатами операций, направленных на стимуляцию клеток мезенхимальной ткани костного мозга, привела к разработке и широкому применению в практической хирургии пересадки костно-хрящевых ауто- и аллотрансплантатов, целью которой является формирование в зоне повреждения суставной поверхности, покрытой гиалиновым хрящом [34, 35, 51].

A.P. Newman считает оптимальным методом лечения локальных глубоких дефектов хряща у молодых активных пациентов пересадку аллотрансплантатов необходимых размеров и формы [51]. Свежеобработанные трансплантаты обладают максимальной жизнеспособностью хондроцитов, при этом сохраняется их иммуногенность. Низкотемпературная обработка тканей снижает иммунный ответ реципиента, одновременно снижается активность пересаженных клеток. Обе методики сохраняют потенциальную возможность передачи вирусов гепатита и иммунодефицита человека [42]. По данным R.F. Convery с соавторами, применение костно-хрящевых аллотрансплантатов позволяет добиться положительных результатов у 72,0–77,5% пациентов при сроках наблюдения от 2 до 10 лет [27].

Широкое клиническое распространение получила мозаичная костно-хрящевая аутоплас-

тика (МКХА), впервые примененная в 1992 г. L. Hangody с соавторами [7, 11, 34].

Y. Matsusue с соавторами [45] и V. Bobic [21] параллельно разрабатывали основные этапы этой операции. МКХА была направлена на лечение относительно небольших дефектов хряща нагружаемой зоны мыщелков бедренной кости и пателло-фemorального сочленения. Полученные положительные результаты позволили использовать данную методику при локальных глубоких повреждениях хряща других суставных поверхностей: таранной и большеберцовой костей, головки и головчатого возвышения плечевой кости [36, 37].

По мнению многих авторов, проблема болезненности донорского места и достижение стабильной фиксации трансплантатов при лечении локальных дефектов хряща мыщелков бедренной кости ограничивают применение этого метода, оптимальными считают повреждения хряща площадью 1–4 см². При больших повреждениях возникает дефицит донорского материала и нарушение регенерации донорского ложа [11, 35, 48]. Забор материала осуществляют из менее нагружаемых зон бедренно-надколенного сустава с последующей их пересадкой в поврежденную нагружаемую зону мыщелков бедренной кости. При больших дефектах ауто трансплантаты забирают из межмышцелковой вырезки кпереди от места прикрепления передней крестообразной связки. Разработанные наборы хирургических инструментов обеспечивают стабильную фиксацию трансплантатов «прессфит», а комбинация различных по диаметру ауто трансплантатов позволяет на 80–100% заполнить дефект и восстановить конгруэнтность суставной поверхности. При этом новообразованная ткань на 80–90% состоит из гиалинового хряща и на 10–20% – из фиброзной ткани [34, 35]. Донорские лунки заполняют аллотрансплантатами соответствующей формы и размеров, ауто трансплантатами из зоны повреждения или оставляют незаполненными [7, 11, 45].

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт лечения глубоких локальных повреждений суставного хряща методом мозаичной костно-хрящевой аутопластики. Большинство авторов сообщают о положительных результатах у 80–90% пациентов при сроках наблюдения 2–5 лет [11, 21, 48].

T.A. Куляба с соавторами указывают на высокую эффективность данной методики при лечении рассекающего остеохондрита, хондральных и остеохондральных переломов, а также при хондромалиции 4-й степени. Только у 13% обследованных, которым в ходе операции была выполнена пересадка 4–6 трансплантатов (сроки наблюдения до 5 лет), возникли жалобы на

непостоянные легкие боли в оперированном суставе после тяжелой физической нагрузки и начальные признаки гонартроза в виде субхондрального склероза [7].

L. Hangody с соавторами добились хороших и отличных результатов при пересадке костно-хрящевых ауто трансплантатов в нагружаемую зону мыщелков бедренной кости у 92% пациентов при сроках наблюдения до 10 лет. Авторы подчеркивают, что изолированное лечение дефектов хрящевого покрова без коррекции другой внутрисуставной патологии (повреждения связок, менисков) не приводит к длительному положительному результату [34].

В послеоперационном периоде назначается комплексное реабилитационное лечение, включающее лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, массаж. Остается нерешенным вопрос об оптимальных сроках нагрузки на оперированную конечность. Так, К.А. Новоселов с соавторами рекомендуют дозированную нагрузку через 6 недель, полную – через 8–10 [11], в то время как L. Hangody с соавторами назначают ходьбу без нагрузки в течение 2 недель, полная нагрузка рекомендована через 4–5 недель с момента операции [34].

Экспериментально-клинические результаты применения культур клеток с целью восстановления гиалинового хряща. Перспективным направлением восстановления полнослойных локальных дефектов хряща, интенсивно развивающимся в последние годы, является использование культур клеток, способных к хондрогенезу: хондроцитов и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток [3, 22, 43, 65].

В клиническую практику внедрены различные способы артропластики с применением культуры аутохондроцитов. Этапами лечения являются: забор хрящевой ткани из менее нагружаемых отделов сустава, выделение *in vitro* с помощью протеолитических ферментов хондробластов и хондроцитов, культивирование клеток, внутрисуставное их введение с целью миграции и адгезии в зону повреждения [43, 56].

Использование данного метода лечения позволило установить, что через 1 год после операции пациенты жалоб на болевой синдром не предъявляли, нормализовалась функция сустава. По данным рентгенологического и магнитно-резонансно-томографического исследований, отмечено восстановление конгруэнтности суставных поверхностей, при гистологическом исследовании в области дефекта обнаружена гиалиновая хрящевая ткань [42, 65].

Хороших результатов позволяет добиться имплантация культуры аутохондроцитов в область дефекта под периостальный лоскут или коллаге-

новную мембрану, autologous chondrocyte implantation (ACI), основными этапами которого являются следующие: артроскопический забор фрагмента гиалинового хряща с менее нагружаемых участков, лабораторное культивирование клеток и их пересадка в область дефекта [24, 25].

К настоящему времени накоплен большой опыт клинического использования аутохондроцитов при лечении глубоких локальных повреждений хряща методом ACI [3, 42]. В 1994 г. М. Brittberg впервые прооперировал 23 пациента. В 55% наблюдений через 3 года были получены положительные результаты, гистологически в области дефекта обнаружено формирование гиалинового хряща [23].

По данным R. Dorotka с соавторами, проводивших клиническое исследование эффективности применения ACI при локальных повреждениях хряща коленного и голеностопного суставов, в 90% наблюдений результаты расценены как хорошие и удовлетворительные (сроки наблюдения от 1 до 6 лет) [29].

М. Brittberg с соавторами представили результаты долгосрочных (от 2 до 10 лет) наблюдений в группе пациентов (244 человека), которым была выполнена подобная операция: у 95% больных получены положительные результаты, из 75 пациентов этой группы при увеличении сроков наблюдения до 16 лет удовлетворительные результаты сохранялись у 81% [25].

Немногочисленные литературные данные сравнительной оценки различных методик хирургического лечения пациентов с локальными дефектами хряща коленного сустава не доказывают однозначного преимущества операций трансплантации аутохондроцитов перед другими способами восстановления поврежденного хряща коленного сустава.

G. Knutsen с соавторами, сравнив результаты лечения 80 пациентов с полнослойными дефектами хряща мыщелков бедренной кости методами ACI и микрофрактуринга с использованием различных балльных шкал (ICRS, Tenger, Lysholm и SF-36), артроскопии и гистологического анализа, не выявили достоверных различий в изучаемых группах [42].

G. Bentley с соавторами, изучив клинические результаты лечения 100 больных методами ACI (58 человек) и МКХА (42 человека), указали на большее количество отличных и хороших результатов у пациентов после трансплантации аутохондроцитов (88%), чем после костно-хрящевой аутопластики (69%) (средние сроки наблюдения 19 месяцев). Артроскопия в отдаленном периоде также доказала более полноценное восстановление хрящевой ткани у пациентов первой группы [20].

В последние годы для закрытия дефекта хряща и создания герметичной полости используют разнообразные биоматериалы: Hondo-Gide («Geistlich Biomaterials»), ChondroCelect («TiGenix»), Carticel («Genzyme Biosurgery») и другие, которые позволяют избежать дополнительной травматизации тканей и гипертрофического развития регенерирующего хряща [10].

На сегодняшний день имплантация аутохондроцитов широко используется при лечении дефектов хряща [3, 25, 44]. Несмотря на хорошие результаты и перспективность данного метода, остается ряд нерешенных проблем, требующих серьезного научного анализа [10]. Во-первых, в процессе культивирования и трансплантации хондроцитов необходимо поддерживать их фенотип в пролонгированной полнослойной культуре, так как со временем хондроциты теряют способность к образованию компонентов экстрацеллюлярного матрикса и выработке преимущественно коллагена II типа, при этом не выяснено, возвращают ли после трансплантации клетки свой фенотип *in vivo*. Во-вторых, сложно достичь равномерного распределения и удержания в зоне повреждения хондроцитов при трансплантации их в виде взвеси клеток в жидкой суспензии [53]. В-третьих, имплантация аутологичных хондроцитов под мембрану технически сложна, забор фрагмента хряща наносит дополнительную травму суставу, трудно фиксировать к краям дефекта аутонадкостницу для закрытия дефекта. Выполнение артротомии чревато риском инфекционных осложнений и тугоподвижности сустава – артрофиброза [44]: в 10–25% наблюдений в сроки от 3 до 7 месяцев после операции развивается периостальная гипертрофия и требуется ревизионная операция [57]. Особенно высок риск развития таких осложнений при использовании аутонадкостницы в качестве мембраны [57]. Эти проблемы можно устранить путем оптимизации послеоперационной реабилитационной программы, ранней активной разработки движений в суставе, использования коллагеновых мембран вместо надкостницы [10].

Необходимо подчеркнуть, что трансплантация аутологичных хондроцитов – это высокотехнологичная операция, требующая специальной подготовки хирурга и значительных материальных затрат, особенно на этапе культивирования хондроцитов. Уменьшить материальные затраты, связанные с использованием аутологичных хондроцитов, позволит имплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), если отдаленные результаты их клинического применения будут аналогичны результатам имплантации хондроцитов [14, 66].

Стромальные клетки обладают свойствами полипотентности, т. е. в зависимости от условий микроокружения *in vitro* и *in vivo* (состав культуральной среды, межклеточные взаимодействия, рецепторные контакты с компонентами межклеточного матрикса и др.) способны дифференцироваться по разным направлениям, образуя жировую, соединительную, костную или хрящевую ткани [14, 58]. Первоначально такие популяции клеток в связи с их способностью к дивергентной дифференцировке, клоногенному росту в культуре и, исходя из морфофункциональных особенностей, были названы клетками, образующими колонии фибробластов (КОК_ф – колониеобразующие фибробластические клетки, CFU-F – colony-forming unit-fibroblast) [13]. В литературе можно встретить различные синонимы термина КОК_ф – «стволовые стромальные клетки» [54], «стволовые мезенхимальные клетки» и другие [64]. По международной номенклатуре данная популяция клеток называется «мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки» (ММСК) (multipotent mesenchymal stromal cells) [38].

Исходя из положений теории дивергентной дифференцировки тканей Н.Г. Хлопина [14], допустимо считать, что ММСК служат источником не только клеток остеобластической линии, но и клеток хондроцитарного дифферона. Молодые мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) содержатся в таких тканях, как, например, костный мозг [26], жировая ткань, синовиальная оболочка [28] и других. Обладая выраженной пролиферативной активностью, они представляются потенциальными клеточными заменителями хондроцитов для хрящевой регенерации [18]. ММСК удовлетворяют требованиям клеточной инженерии хряща, они считаются более удобными для манипуляций *in vitro* в отличие от хондроцитов [55, 66].

Наиболее детально охарактеризованы популяции ММСК, полученные из костного мозга. Но это не оптимальный источник стромальных клеток, в первую очередь, из-за болезненности процедуры забора клеточных культур, поэтому выделение изолированных стволовых клеток из других источников является перспективной альтернативой [12, 23, 55]. Одним из самых приемлемых вариантов для этих целей считают жировую ткань, к настоящему времени определены способы индукции хондрогенной дифференцировки этих клеток [12]. Она более доступна в больших объемах, и, при этом, ММСК, полученные из жировых клеток, показывают лучшую пролиферативную способность в сравнении с костным мозгом [66]. Выделение ММСК из синовиальной оболочки [28], мышечной и других

мезенхимальных тканей [23] находятся на стадии экспериментальных исследований.

Так как нет определенных меток, опознающих молекулы ММСК, клетки обычно отбираются путем пластичного прилипания. В результате гетерогенная смесь клеток состоит (но не полностью) из хондрогенных ММСК, служащих началом популяции, что является риском развития культур по остеогенной или адипогенной линии [19, 55].

Использование определенных химических веществ, и в первую очередь, цитокинов из семейства трансформирующих факторов роста для индукции хондрогенной дифференцировки ММСК, в настоящее время является хорошо отработанной стандартной процедурой [46, 66].

В хондроцитах, полученных из ММСК, уровень матричных молекул, таких как коллаген II типа, агрикан, декорин, фибромодулин и другие, ниже уровня в нативном суставном хряще и ближе к межпозвонковой дисковой ткани [63]. Эти данные были указаны при анализе, проведенном R.L. Mauck с соавторами [19, 46], которые показали, что хондрогенез протекает в ММСК-содержащем геле *in vitro*, но количество образующегося матрикса и полученного вещества было меньше, чем должно было получиться хондроцитов по текущему состоянию.

В противоположность культуре ММСК, хондроциты в суставе испытывают механические нагрузки. Исследования показывают, что механический стресс сильно влияет на сохранность гиалинового хряща [31]: механическая компрессия повышает экспансию хондрогенетических маркеров в мезенхимальных прародительских клетках, дифференцирующихся *in vitro*, в результате увеличивается объем хрящевого матрикса [47]. Поэтому механические нагрузки ММСК должны улучшить формирование стабильного хряща, что следует учитывать при разработке программы реабилитации [31, 55].

Экспериментальные исследования, проведенные рядом авторов на животных (кролики, собаки, козы), показали положительные результаты лечения дефектов хряща при имплантации ММСК [6, 33, 55]. Т.А. Куляба с соавторами проводили исследование на половозрелых собаках с моделированием хронических полнослойных локальных дефектов гиалинового хряща коленного сустава и последующим пункционным внутрисуставным введением ММСК через 4, 12 и 26 недель; через 1 год животные были выведены из эксперимента. При макроскопическом исследовании признаки дегенеративных изменений в суставе были минимальными в сравнении с контрольной группой. Сохранялись очертания дефекта суставной поверхности, но он был не-

глубоким, заполненным тканью, напоминающей хрящевую, но более мягкую при пальпации. При микроскопическом исследовании дно дефекта было представлено базальным слоем суставного хряща, покрытым тонкой прослойкой фиброзной ткани и фибрина [6].

С.Н. Белгородцев с соавторами схожее экспериментальное исследование провели на кроликах, выполнив пункционное введение ММСК (при неполнослойных дефектах) или введение ММСК в фибриновом сгустке в область дефекта хряща бедренной кости (при полнослойных дефектах); контрольный осмотр суставных поверхностей через 6–24 недели показал, что дефект заполнялся белесоватой неблестящей тканью, имеющей характерное строение гиалинового хряща [1].

Х. Guo с соавторами [32, 33] применяли ММСК для лечения локальных дефектов хряща у коз, аутологичные стромальные клетки имплантировали под трикальцийфосфатную мембрану. При гистологическом исследовании через 12–14 месяцев после операции была обнаружена гиалиноподобная ткань, хрящ вне зоны дефекта имел обычное строение.

К настоящему времени в доступной литературе встречается небольшое количество сообщений о попытках применения аутологичных стромальных клеток в клинике (при этом источником ММСК служил костный мозг) [59, 65]. S. Wakitani с соавторами [65] имплантировали ММСК под надкостницу при локальных дефектах хряща мыщелков бедренной кости у 12 пациентов, при этом им выполнялась одномоментная коррегирующая остеотомия большеберцовой кости с целью механической разгрузки оперированного отдела бедренно-большеберцового сустава. При артроскопическом и гистологическом анализе через 42 недели авторы установили, что в экспериментальной группе пациентов дефект покрыт гиалиноподобной тканью с лучшими механическими свойствами, чем в контрольной группе (12 пациентов, которым была выполнена остеотомия большеберцовой кости без применения ММСК), однако клинические результаты обследования достоверных различий не выявили.

К.-У. Saw сообщает о двухлетних результатах туннелизации субхондральной кости и последующего пятикратного пункционного введения аутологичных ММСК, полученных из периферической крови пациентов, и гиалуроновой кислоты. У 10 пациентов с полнослойными локальными дефектами хряща коленного сустава гистологически в области дефекта выявлен гиалиновый хрящ, все пациенты отметили снижение болевого синдрома и улучшение функции сустава, оценивавшейся по шкале IKDC [59].

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показал, что в настоящее время не разработан четкий алгоритм выбора оптимального метода хирургического лечения пациентов с локальными дефектами суставной поверхности мыщелков бедренной кости в зависимости от этиологии и размеров дефекта. Клиническое применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток является перспективным направлением в хирургии суставов, обладает рядом преимуществ перед другими методиками, но непосредственные исходы и отдаленные результаты его практического использования требуют дальнейшего изучения.

Проблема лечения этой группы больных имеет важное социальное значение, так как большинство пациентов являются лицами трудоспособного возраста.

Таким образом, актуальной остается сравнительная оценка результатов широко применяемых в клинике методик и разработка новых способов лечения пациентов с локальными дефектами хряща коленного сустава в зависимости от этиологии, локализации, площади и глубины дефекта, требует совершенствования программа послеоперационной реабилитации больных, направленная на раннее функциональное восстановление оперированного сустава и улучшение отдаленных результатов лечения.

Литература

- Белгородцев, С.Н. Регенерация дефектов суставного хряща при использовании культивированных мезенхимальных клеток костного мозга / С.Н. Белгородцев [и др.] // Травматология и ортопедия XXI века : сб. тезисов и докладов. — 2006. — Т. 2. — С. 1032.
- Богоявленский, И.Ф. Патологическая функциональная перестройка костей скелета / И.Ф. Богоявленский — М. : Медицина, 1976. — 285 с.
- Деев, Р.В. Анализ рынка клеточных препаратов для коррекции патологии скелетных тканей / Р.В. Деев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия — 2006. — Т. 2, № 4. — С. 78–83.
- Корнилов, Н.В. Травматология и ортопедия : пособие для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб. : Гиппократ, 2005. — Т. 3. — 648 с.
- Кузнецов, И.А. Принципы артроскопического лечения болезни Кенига коленного сустава : пособие для врачей / И.А. Кузнецов, В.В. Монахов, А.В. Селин. — СПб., 2003. — 20 с.
- Куляба, Т.А. Экспериментальное использование культуры аутологичных мезенхимальных стволовых клеток для восстановления полнослойных дефектов хряща / Т.А. Куляба, Н.Н. Корнилов, В.С. Горностаев, А.В. Селин // Травматология и ортопедия России. — 2007. — № 3 (приложение). — С. 24.
- Куляба, Т.А. Отдаленные результаты мозаичной костно-хрящевой аутопластики при лечении заболеваний и повреждений коленного сустава / Т.А. Куляба, Н.Н. Корнилов, А.В. Селин, А.И. Печинский // Травматология и ортопедия России. — 2007. — №3 (приложение). — С. 24.
- Лисицын, М.П. Артроскопическая диагностика и лечение острых и хронических повреждений капсульно-связочных структур коленного сустава у спортсменов : дис. ... канд. мед. наук / Лисицын М.П. — М., 1996. — 196 с.
- Маланин, Д.А. Пластика полнослойных дефектов гиалинового хряща в коленном суставе: экспериментальные и клинические аспекты репаративного хондрогенеза : дис. ... д-ра мед. наук / Маланин, Д.А. — Волгоград, 2002. — 172 с.
- Миронов, С.П. Использование аутологичных хондроцитов для восстановления поврежденного суставного хряща / С.П. Миронов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2008. — № 4. — С. 84–91.
- Новоселов, К.А. Диагностика и лечение локальных повреждений хряща коленного сустава : пособие для врачей / К.А. Новоселов [и др.]. — СПб., 2004. — 23 с.
- Тракуев, Д.О. Стромальные клетки жировой ткани — пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом / Д.О. Тракуев, Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук, К.Л. Марч // Цитология. — 2005. — Т. 48, № 2. — С. 83–93.
- Фриденштейн, А.Я. Стволовые остеогенные клетки костного мозга / А.Я. Фриденштейн // Онтогенез. — 1991. — № 2. — С. 189–197.
- Хлопин, Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии / Н.Г. Хлопин. — Л. : Изд-во АН СССР, 1946. — 491 с.
- Шапиро, К.И. Частота повреждений крупных суставов у взрослых / К.И. Шапиро // Диагностика и лечение повреждений крупных суставов. — СПб., 1991. — С. 3–5.
- Эйсмонт, О.Л. Артроскопическая диагностика и лечение локальных повреждений хряща коленного сустава / О.Л. Эйсмонт, А.В. Борисов, Б.В. Малюк, Д.В. Букач // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2007. — № 3. — С. 111–116.
- Aichroth, P. Osteochondritis dissecans of the knee / P. Aichroth // J. Bone Joint Surg. — 1971. — Vol. 53-B, N 3. — P. 440–447.
- Baksh, D. Adult mesenchymal stem cells: Characterization, differentiation and application in cell and gene therapy / D. Baksh, L. Song, R.S. Tuan // S. Cell Mol. Med. — 2004. — Vol. 8, N 3. — P. 301–316.
- Barry, F. Chondrogenic differentiation mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components / F. Barry [et al.] // Exp. Cell Res. — 2001. — Vol. 268, N 2. — P. 189–200.
- Bentley, G. A prospective, randomized comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee / G. Bentley [et al.] // J. Bone Joint Surg. — 2003. — Vol. 85-B, N 2. — P. 223–230.
- Bobic, V. Arthroscopic osteochondral autogenous graft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study / V. Bobic // Knee Surg. Sport Traumatol. Arthrosc. — 1996. — Vol. 3. — P. 262–264.
- Bogan, B.D. Patent US. 600 1352 USA. CRN 11/08. 31.03.1997. Resurfacing cartilage defects with

- chondrocytes proliferated without differentiation using platelet-derived growth factor / B.D. Bogan, Z. Schwartz: 14.12.1999, 424/93.7.
23. Borch, P. Osteoprogenitor cells within skeletal muscle / P. Borch [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2000. — Vol. 18, N 6. — P. 933–944.
 24. Brittberg, M. Autologous chondrocyte transplantation / M. Brittberg // *Clin. Orthop.* — 1999. — N 367 (Suppl.). — P. S147–S155.
 25. Brittberg, M. Autologous chondrocyte implantation — technique and long-term follow up / M. Brittberg // *Injury.* — 2008. — Vol. 39, Suppl.1. — P. 40–49.
 26. Castro-Malaspina, H. Characterization of human bone marrow fibroblast colony-forming cells (CFU-F) and their progeny / H. Castro-Malaspina [et al.] // *Blood.* — 1980. — Vol. 56. — P. 289–301
 27. Convery, R.F. The operative technique of fresh osteochondral allografting of the knee / R.F. Convery, W.N. Akeson, M.H. Meyers // *Operative Techniques in Orthopaedics* — 1997. — N 7. — P. 340–344.
 28. De Bari, C. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane / C. De Bari [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44, N 8. — P. 1928–1942.
 29. Dorotka, R. Mid-term results of autologous chondrocyte transplantation in knee and ankle. A one — to six-year follow-up study / R. Dorotka, R. Kotz, S. Tratting, S. Neher // *Z. Rheumatol.* — 2004. — Bd. 63, H 5. — S. 385–392.
 30. Fritz, J. Articular cartilage defects in the knee — basis, therapies and results / J. Fritz [et al.] // *Injury.* — 2008. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. 50–56.
 31. Guilak, F. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair / F. Guilak [et al.] // *Clin. Orthop.* — 2004. — N 423. — P. 17–26.
 32. Guo, X. Repair of osteochondral defects with autologous chondrocytes seeded onto bioceramic scaffold in sheep / X. Guo [et al.] // *Tissue Eng.* — 2004. — Vol. 10, N 11–12. — P. 1830–1840.
 33. Guo, X. Repair of large articular cartilage defects with implants of autologous mesenchymal stem cells seeded into beta-tricalcium phosphate in a sheep model / X. Guo [et al.] // *Tissue Eng.* — 2004. — Vol. 10, N 11–12. — P. 1818–1829.
 34. Hangody, L. Autogenous osteochondral graft-technique and long-term results / L. Hangody [et al.] // *Injury.* — 2000. — Vol. 39, Suppl. — P. 32–38.
 35. Hangody, L. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full thickness defects of weight bearing joints — 10 years experimental and clinical experience / L. Hangody, P. Fyfes // *J. Bone Joint Surg.* — 2003. — Vol. 85-A, Suppl. 2. — P. 25–32.
 36. Hangody, L. Mosaicplasty in active sportsmen / L. Hangody, G.K. Rathonyi // *Sportorthopädie Sporttraumatologie.* — 2004. — Bd. 20. — S. 159–164.
 37. Homminga, G.N. Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee / G.N. Homminga, S.K. Bulstra, P.S. Bouwmeester // *J. Bone Joint Surg.* — 1990. — Vol. 72-B. — P. 1003–1007.
 38. Horwitz, E.M. Classification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement / E.M. Horwitz [et al.] // *Cytotherapy.* — 2005. — Vol. 7, N 5. — P. 393–395.
 39. Janos, P.E. Knee osteochondritis dissecans / P.E. Janos, G. Kovacs. — California: Univ, 2002. — P. 254.
 40. Kannus, P. Conservatively treated tears of the anterior cruciate ligament: Long — term results / P. Kannus, M. Jarvinen // *J. Bone Joint Surg.* — 1987. — Vol. 69-A. — P. 1007–1012.
 41. Knutsen, G. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial / G. Knutsen [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* — 2004. — Vol. 86-A, N 3. — P. 455–464.
 42. Koulalis, D. Autologous chondrocyte transplantation for osteochondritis dissecans of the talus / D. Koulalis, W. Schultz, M. Heyden // *Clin. Orthop.* — 2002. — N 395. — P. 186–192.
 43. Manlin, T.I. Cryopreservation of articular cartilage. Ultrastructural observations and long term results of experimental distal femoral transplantation // T.I. Manlin, W. Mnyamneh, H.F. Lo // *Clin. Orthop.* — 1994. — N 305. — P. 18–32.
 44. Marlovits, S. Autologous chondrocyte transplantation for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint. Techniques and results / S. Marlovits [et al.] // *Radiologie.* — 2004. — Bd. 44, H 8. — S. 63–72.
 45. Matsusue, Y. Arthroscopic osteochondral autograft transplantation for chondral lesion of the tibial plateau of the knee / Y. Matsusue [et al.] // *Arthroscopy.* — 2001. — Vol. 17, N 6. — P. 653–659.
 46. Mauck, R.L. Chondrogenic differentiation and functional maturation of bovine mesenchymal stem cells in long-term agarose culture / R.L. Mauck, X. Yuan, R.S. Tuan // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2006. — Vol. 14, N 2. — P. 179–189.
 47. Mauck, R.L. Regulation of cartilaginous ECM gene transcription by chondrocytes and MSCs 3D culture in response to dynamic loading / R.L. Mauck [et al.] // *Biomech. Model Mechanobiol.* — 2007. — Vol. 6, N 1–2. — P. 113–125.
 48. Miller, R.H. Osteochondral tissue transfer / R.H. Miller // *Am. J. Knee Surg.* — 2000. — Vol. 13, N 1. — P. 51–62.
 49. Mitchell, N. Resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforation of the subchondral bone / N. Mitchell, N. Shepard // *J Bone Joint Surg.* — 1976. — Vol. 58-A, N 2. — P. 230–238.
 50. Mithoefer, K. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study / K. Mithoefer [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* — 2005. — Vol. 87, N 9. — P. 1911–1920.
 51. Newman, A.P. Articular cartilage repair / A.P. Newman // *Am. J. Sport Med.* — 1998. — Vol. 26. — P. 309–324.
 52. Obedian, R.S. Osteochondritis dissecans of the distal femur and patella / R.S. Obedian, R.P. Grelsamer // *Clin. Sports Med.* — 1997. — N 16. — P. 157–174.
 53. Ochi, M. Articular cartilage repair using tissue engineering technique — novel approach with minimally invasive procedure / M. Ochi [et al.] // *Artig.* — 2004. — Vol. 28, N 1. — P. 28–32.
 54. Owen, M.E. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors / M.E. Owen, A.J. Friedenstein // *Cell and molecular biology of vertebrate hard tissues. Proceeding of a symposium held at the Ciba Foundation. London. Oct. 13–15. 1987.* — London: John Wiley & Sons, 1988. — P. 42–53.
 55. Pelttari, K. The use of mesenchymal stem cells for chondrogenesis / K. Pelttari, E. Steck, W. Richter // *Injury.* — 2008. — Vol. 39, Suppl. — P. 58–63.

56. Peterson, L. Articular surface injuries and transplantation of chondrocytes: (Pap.) Spec. Day Eur. Fed. Nat. Assoc. Sports Traumatol. (EFOST). Munich. 4-7nJuli, 1995 / L. Peterson // Sports Exercise and Injury. — 1997. — N 2. — P. 94—95.
57. Peterson, L. Autologous chondrocyte transplantation biomechanics and long-term durability / L. Peterson [et al.] // Am. J. Sports Med. — 2002. — Vol. 30, N 1. — P. 2—12.
58. Pittenger, M.F. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma / M.F. Pittenger, J.D. Mosca, K.R. McIntosh // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2000. — Vol. 251. — P. 3—11.
59. Saw, K.-Y. A novel approach to neochondrogenesis induced by peripheral blood stem cells and hyaluronic acid / K.-Y. Saw, S.-C. Loke, Y.-G. Tay // Presented at the British Orthopaedic Association annual congress 2009, Sept. 15—18, 2009.
60. Steadman, J.R. Microfracture technique for full-thickness chondral defect: technique and clinical results / J.R. Steadman, W.G. Rodkey, S.B. Singleton, K. Briggs // Operative Tech. Orthop. — 1997. — N 7. — P. 294—299.
61. Steadman, J.R. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects / J.R. Steadman, W.G. Rodkey, J.J. Rodrigo // Clin. Orthop. — 2001. — N 391. — P. 362—369.
62. Steadman, J.R. Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation and outcomes / J.R. Steadman, W.G. Rodkey, K.K. Briggs // J. Knee Surg. — 2002. — Vol. 15, N 3. — P. 170—176.
63. Steck, E. Induction of intervertebral disc-like cells from adult mesenchymal stem cells / E. Steck [et al.] // Stem cells. — 2005. — Vol. 23, N 3. — P. 403—411.
64. Wakitani, S. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine / S. Wakitani, T. Saito, A.I. Caplan // Muscle Nerve. — 1995. — Vol. 18, N 12. — P. 1417—1426.
65. Wakitani, S. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees / S. Wakitani [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2002. — Vol. 10, N 3. — P. 199—206.
66. Winter, A. Cartilage-like gene expression in differentiated human stem cell spheroids: a comparison of bone marrow-derived and adipose tissue-derived stromal cells / A. Winter [et al.] // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 48, N 2. — P. 418—429.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Брянская Анастасия Ивановна — аспирант ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздравсоцразвития России

E-mail: a_bryanskaya@mail.ru;

Тихилов Рашид Муртузалиевич — д.м.н. профессор, директор ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздравсоцразвития России;

Куляба Тарас Андреевич — к.м.н. научный руководитель отделения патологии коленного сустава ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздравсоцразвития России;

Корнилов Николай Николаевич — д.м.н. ведущий научный сотрудник отделения патологии коленного сустава ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздравсоцразвития России.