



Вестник

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

В. И. Петров, академик РАМН

Зам. главного редактора

М. Е. Стаценко, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. Р. Бабаева, профессор

А. Г. Бебуришвили, профессор

А. А. Воробьев, профессор

С. В. Дмитриенко, профессор

В. В. Жура, доцент

М. Ю. Капитонова, профессор
(научный редактор)

С. В. Клаучек, профессор

Н. И. Латышевская, профессор

В. Б. Мандриков, профессор

И. А. Петрова, профессор

В. И. Сабанов, профессор

Л. В. Ткаченко, профессор

С. В. Туркина (ответственный
секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. Б. Зборовский, академик РАМН
(Волгоград)

Н. Н. Седова, профессор
(Волгоград)

А. А. Спасов, чл.-кор. РАМН
(Волгоград)

В. П. Туманов, профессор
(Москва)

А. К. Косоуров, профессор
(Санкт-Петербург)

Г. П. Котельников, академик РАМН
(Самара)

П. В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН
(Саратов)

В. А. Батулин, профессор
(Ставрополь)

2 (30)

**АПРЕЛЬ-
ИЮНЬ
2009**



VOX
AUDITA LAETET,
LITTERA SCRIPTA
MANET

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВОЛГМУ

ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >

УДК 617.583-089

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯХ И ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Д. А. Маланин, В. В. Новочадов, С. Р. Самусев, О. Г. Тетерин, И. А. Сучилин, А. Л. Жуликов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский научный центр РАМН и АВО

В обзорной статье представлено современное состояние проблемы лечения повреждений суставного хряща с использованием метода аутогенной трансплантации хондроцитов (АСТ). Приведены данные экспериментальных и клинических исследований, основанные на доказательной медицине, доказывающие перспективность клинического применения АСТ.

Ключевые слова: трансплантация аутогенных хондроцитов (АСТ), коленный сустав, повреждение суставного хряща.

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN RESTORATION OF DAMAGED OR DISEASED KNEE JOINT

D. A. Malanin, V. V. Novochadov, S. R. Samusev, O. G. Teterin, I. A. Suchilin, A. L. Julikov

This review discusses present-day approaches to treatment of articular cartilage damages using autologous chondrocyte transplantation method (ACT). There are clinical and experimental studies based on evidence based medicine demonstrating the possibilities of clinical application of ACT.

Key words: autologous chondrocyte transplantation (ACT), knee joint, articular cartilage damage.

Несмотря на стремительное развитие научных исследований в сфере биоматериаловедения и внедрение инновационных технологий в восстановительную хирургию, попытки воспроизвести уникальные биологические и механические свойства суставного гиалинового хряща пока не увенчались успехом. Однако они положили начало целому направлению в ортопедии, основанному на клеточных технологиях замещения дефектов опорных тканей. Не случайно в настоящее время трансплантация аутогенных хондроцитов (autologous chondrocyte transplantation, АСТ) считается одним из наиболее разработанных способов клинического применения культивированных клеток.

История трансплантации хондроцитов берет свое начало с исследовательских работ Smith A., которому впервые в 1965 году удалось получить культуру этих клеток *in vitro*.

В 1984 году Grande D. A., Pitman M. I., Peterson L., et al. разработали методику трансплантации аутогенных культивированных хондроцитов на модели коленного сустава у кроликов, а в последующем изучили ее результаты в экспериментах на собаках и других животных.

Культура человеческих хондроцитов начала использоваться для трансплантации в клинической практике с 1987 года в Швеции. Пионерами в этом

направлении считаются Brittberg M. и Peterson L., опубликовавшие в 1994 году первые результаты лечения хрящевых дефектов в коленном суставе у 23 пациентов.

В 1995 году в ортопедическую практику был внедрен биотехнологический продукт культивирования хондроцитов — «Carticel» («Genzyme Biosurgery», USA), одобренный FDA (Federal Food and Drug Administration USA) и ставший более широко доступным для нуждающихся в нем пациентов. По своей сути «Carticel» стал первым коммерческим вариантом пересадки аутогенных хондроцитов.

С позиции достижения долгосрочной нормальной функции коленного сустава, в первую очередь, рассматриваются биомеханические возможности суставной поверхности к восприятию нагрузок различного уровня. В здоровом коленном суставе передаваемая на него нагрузка перераспределяется суставными поверхностями таким образом, что не превышает минимальный толерантный уровень, а локальная нагрузка на единицу площади значительно уменьшается.

Важнейшей задачей большинства биологических способов пластики является восстановление частично утраченных физиологических возможностей перераспределения нагрузки в коленном суставе, которое достигается как за счет коррекции оси конечности,

расслабленности капсульно-связочного аппарата, так и воссоздания конгруэнтности суставных поверхностей путем возмещения дефектов гиалинового хряща тканью, обладающей сходными с ним биомеханическими характеристиками. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было убедительно показано, что в полной мере указанным требованием может удовлетворять только регенерат, гистологическое строение которого соответствует нормальному суставному гиалиновому хрящу.

Традиционные способы хондропластики — субхондральная туннелизация, абразия, формирование микропереломов ограничены своим успехом только при дефектах маленького размера. Заживление после их применения происходит фиброхрящевой тканью. Регенерат не отличается механической прочностью и со временем подвергается дегенеративным изменениям. Подобным образом пластика дефектов суставного хряща аутогенным надкостничным трансплантатом характеризуется хорошими ближайшими результатами, которые в отдаленный период могут изменяться в худшую сторону. Трансплантаты реберной надхрящницы имеют тенденцию подвергаться энхондральной оссификации, что ухудшает результаты лечения между 2-м и 5-м годом после операции. Аутогенные костно-хрящевые трансплантаты применяются для возмещения маленьких повреждений, а при лечении больших дефектов суставного хряща возникновение проблемы «донорских зон» становится вполне прогнозируемым. Трансплантация аутогенных хондроцитов не только восполнила нишу в арсенале способов хондропластики при больших дефектах гиалинового хряща в коленном суставе, но и позволила в значительной степени приблизиться к заветной цели — органотипичному исходу репаративного хондрогенеза.

Потенциальные выгоды трансплантации аутогенных хондроцитов без оформленного хрящевого матрикса включают перемещение пула метаболически активных клеток в область дефектов суставной поверхности без известных трудностей очень точного выполнения таких повреждений, особенно большого размера, плотными тканями (хрящевой, костно-хрящевой трансплантат), а также обеспечения их устойчивой фиксации. АСТ имеет также то преимущество, что не нарушается зона костно-хрящевого соединения и используются клетки на заключительных стадиях дифференцировки, то есть с более детерминированной направленностью своего развития.

Идеальными для трансплантации аутогенных хондроцитов считаются хрящевые дефекты, поскольку хондроциты не препятствуют, но и не обладают способностью индуцировать заживления костных дефектов. Однако костно-мозговые клетки и малодифференцированные клетки камбиального слоя надкостницы, если последняя используется при АСТ как мембрана, неизбежно присутствуют в области пластики и извест-

ны своими возможностями участвовать как в регенерации хрящевой, так и подлежащей костной ткани.

Культуры аутогенных хондроцитов, по сравнению с аллогенными, лишены риска передачи инфекционных заболеваний и не вызывают развития иммунологических реакций в тканях. В то же время получение аутогенных культур требует дополнительной операции, в ходе которой забирается участок предпочтительно здорового гиалинового хряща. Неполноценность хондроцитов, обусловленная вирусным или другим заболеванием, возрастными изменениями, несомненно, сказывается как на получении самой культуры *in vitro*, так и на последующем развитии хрящевой ткани *in vivo*.

В технологии трансплантации аутогенных хондроцитов применяется так называемая первичная культура клеток, полученная непосредственно из донорской хрящевой ткани, которая, в свою очередь, забирается во время артроскопической операции. Первичная культура клеток пролиферирует *in vitro* и характеризуется ограниченным числом клеточных делений. Считается, что человеческие клетки суставного хряща могут успешно культивироваться, независимо от возрастного диапазона их доноров. Тем не менее, процесс слияния хондроцитов в культуре, необходимый для их повторных изоляций и последующих пассажей протекает лучше, если первичный тканевой материал забирается у более молодых доноров.

Нормальные клональные клеточные линии хондрального ряда являются нетрансформированными клетками с достаточно вариативной продолжительностью жизненного цикла, который, однако, может быть несколько меньшим, чем у их предшественников. Достоверно установлен и факт сохранения клональными клеточными популяциями хондроцитов генетической идентичности в серии пассажей.

Количество трансплантируемых хондроцитов при АСТ считается важным фактором, определяющим течение репаративного хондрогенеза. Современный подход к этой проблеме предусматривает пересадку до 1,6 млн. клеток на 1 см² для наиболее частой локализации повреждений в коленном суставе у человека — дефектов хряща мыщелков бедренной кости. Коммерческий продукт культивированных аутогенных хондроцитов «Carticel» содержит около 12 млн. клеток, то есть рассчитан на оптимальное применение при дефектах площадью от 7 до 8 см². Для этих целей рассчитана величина забора донорской хрящевой ткани, составляющая 200—300 мг, из которой изолируется от 300000 до 500000 хондроцитов. Культивирование клеток позволяет увеличить их количество в 20—50 раз от первоначального — до 15—20 млн. в оптимальном случае.

Культивирование хондроцитов для пересадки является зависимой от времени процедурой. Изоляция клеток занимает 6 часов после их хирургического забора, культивирование — 14—21 день.

Среди различных типов клеточных культур, представляющих интерес для АСТ, рассматриваются многослойные, трехмерные культуральные системы и модели культуральных систем, предназначенные для тканевой инженерии. В своем большинстве среды для культивирования и пересадки хондроцитов имеют биологическое происхождение. Принципиально культуральные системы различаются на 2 категории — предусматривающие выращивание и пересадку хондроцитов в виде суспензии или вместе с синтезированным этими клетками матриксом на носителе.

Монослойная (2D) культура хондроцитов — первый этап и основа методологии всех других культуральных систем. Для ее получения ткань суставного хряща подвергается энзиматическому расщеплению коллагеназой-2, хондроциты изолируются и фильтруются с удалением нерасщепленных частиц ткани, отмываются в буферном растворе и помещаются в среду на основе эмбриональной сыворотки. Культуральная среда содержит также L-аскорбиновую кислоту, антибиотик (гентамицин, пенициллин, стрептомицин). Эмбриональная сыворотка, как правило, имеет животное происхождение и с определенных позиций может представлять ксеногенный патогенный фактор для организма человека. Использование для этих целей человеческой сыворотки позволило бы избежать ксеногенного воздействия, но, по вполне понятным причинам, нередко ограничено отсутствием этого биологического материала в необходимых количествах.

Инкубация культуральной среды, со сменой ее каждые 2—3 дня, осуществляется строго при температуре 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 95 % кислорода и 5 % углекислого газа. После слипания клеток друг с другом и образования единого конгломерата, они отделяются от культуральной среды с помощью трипсина, клеточная суспензия центрифугируется, клетки вновь изолируются для последующего пассажа (пассажей) и дальнейшей экспансии.

В настоящее время монослойная культура остается основным способом получения хондрального ряда клеток в виде суспензии для АСТ. Главным недостатком монослойной культуры признается утрата фенотипа хондроцитами во время пассажей. Гистологическое строение таких клеток начинает напоминать фибробласты, они теряют способность секретировать протеогликаны, изменяется и соотношение в синтезе коллагенов 2-го и 1-го типов в сторону последнего.

При определенных условиях фенотип культивируемых в монослойной культуре хондроцитов может восстанавливаться. Речь идет, прежде всего, о редифференцировке в условиях *in vivo*. Более того, дедифференцированные хондроциты демонстрируют сходную экспрессию поверхностных маркеров с мультидифференцированными плюрипотентными клетками. То есть поверхностные маркеры этих хондроцитов напоминают таковые у стволовых клеток. Редиф-

ференцировка начинает происходить через 3—24 часа после пересадки и адгезии клеток к субхондральной кости, в дальнейшем этому процессу способствуют механические стимулы, возникающие при взаимодействии перемещающихся друг относительно друга суставных поверхностей.

Необходимость в стабилизации трансплантированной культуры в области повреждения, а также фенотипа культивированных хондроцитов способствовала активным исследованиям в области биоматериалов и разработке трехмерных (3D) культуральных систем для АСТ 2-й генерации или МАСТ (matrix-induced autologous chondrocyte transplantation). Из них сегодня хорошо известны агарозный гель, алгинат, фибрин, коллагеновый гель, продукты гиалуроната, в которых культуры хондроцитов и трансплантируются. Пересадка хондроцитов вместе с носителем, особенно со свойством прилипания, сохраняет и защищает клетки на достаточно долгий период, за время которого синтезируется новый околклеточный матрикс и происходит фиксация формирующегося регенерата к субхондральной кости.

В тканевой инженерии, большей частью носящей экспериментальный характер, применяется гораздо более широкий спектр трехмерных сред, особенно синтетических, на основе которых создаются уже вполне оформленные биоматрицы (полиглюколевая кислота, гидроксиапатит, поли-L-молочная кислота, поликапролактон, полилактид-ко-гликолид, желатин-кальций-фосфат, полиэстер-уретан полимер и др.). Они предназначаются для получения синтетического «костно-хрящевого» композита на основе изолированной культуры клеток и биосовместимого носителя. Используются также вышеописанные для АСТ натуральные среды, что свидетельствует о постепенном объединении двух направлений.

Экспериментальные исследования по трансплантации хондроцитов с участием животных были выполнены на большом количестве различных моделей. Их результаты неоднозначны, а иногда и, очевидно, противоречивы по отношению к относительно высоким показателям клинической эффективности АСТ.

В первом сообщении об экспериментальной трансплантации аутогенных хондроцитов на модели коленного сустава кроликов Grande, et al. доложили об использовании монослойной культуры хондроцитов, введенной в виде суспензии под надкостничный лоскут. Общее количество хондроцитов в клеточной популяции регенерата, помеченных до трансплантации [³H] тимедином, составило всего лишь 8 %.

Несколько позднее Brittberg M., et al. опубликовали известную работу по восстановлению полноразмерных дефектов гиалинового хряща надколенника диаметром 3 мм у кроликов. Культивированные в монослойной культуре в течение 2 недель хондроциты были инъецированы под надкостничный лоскут, который подшивался к краям дефекта суставной по-

верхности, не проникающего глубже кальцифицированного слоя хряща. Исследование области трансплантации через 1 год показало, что дефекты на 70 % восполнялись регенератом гиалиновой хрящевой ткани с высокой степенью организации внеклеточного матрикса. Причем дефекты с трансплантированными клетками, как показал количественный стереологический анализ, заживали более гиалиноподобным хрящом, чем подобные повреждения, в отношении которых такое лечение не проводилось.

Breinan H. A., et al. в трех рандомизированных группах собак исследовали заживления 4 мм дефектов суставного хряща блоковидной ямки бедренной кости. В одной группе дефект оставался не заполненным, во второй — закрывался надкостницей, а в третьей — под надкостницу вводились аутогенные хондроциты. Гистоморфометрический анализ, проведенный через 12 и 18 месяцев, показал, что степень заполнения дефектов составляла от 36 до 76 %, гиалиноподобный хрящ встречался в 10—23 % случаев, интеграция с окружающим хрящом наблюдалась в 16—32 %, с незначительной разницей между тремя группами. В связи со значительной разницей в результатах, полученных в экспериментах с кроликами (Brittberg M.) и собаками, Breinan H. A., et al. несколькими годами позднее провели повторное исследование на модели коленного сустава у собак. Оказалось, что в ранние сроки (3 месяца), действительно, в регенератах основной группы с АСТ в значительной степени преобладала гиалиновая хрящевая ткань. Но позднее эти различия в основной и контрольной группах животных становились менее заметными.

Экспериментальные исследования Brittberg M., et al., Breinan H. A., et al., внесли большой вклад в гистологическую оценку структурных преобразований в области формирующегося регенерата [40—43 книги]. Выделенные ими стадии репаративного процесса включали: пролиферацию (0—6 недель), переходную стадию (7—26 недель), ремоделирование (начиная с 27 недель). Проллиферативная стадия характеризовалась восполнением дефекта примитивной мягкой тканью в течение 6 недель. Переходная стадия отличалась уплотнением регенерата с наличием желатиноподобного макромолекулярного матрикса (3—6 месяцев). Стадия ремоделирования демонстрировала клеточную активность с образованием механически прочного матрикса (6—7 месяцев).

Shortkroff S., et al., Minas T., et al. изучали заживление хрящевых и костно-хрящевых дефектов суставной поверхности после АСТ у собак. Дефекты имели диаметр по 2—3 мм и располагались в нагружаемых зонах мышечков бедренной кости. Культура клеток имплантировалась под надкостничный лоскут, в группах сравнения дефекты оставались незамещенными или выполнялась надкостничная пластика с фиксацией фибриновым клеем. Через 6 недель в

регенератах после АСТ отмечалось большее количество клеток хондрального ряда в общей клеточной популяции, повышенное содержание коллагена 2-го типа. В биопсийных образцах контрольных групп была представлена волокнистая соединительная ткань, в которой, соответственно, преобладали фибробластоподобные клетки. Спустя 1 год в биоптатах всех 3 групп животных наблюдались процессы дегенерации новообразованной ткани с небольшой положительной разницей между дефектами после АСТ и надкостничной пластикой. Исследователи объяснили полученные результаты недостаточной зрелостью регенератов даже по прошествии 6 месяцев после операций и несоответствием их механических характеристик тем нагрузкам, которые возникали в суставах у собак без ограничения их активности.

Dell'Accio F., et al. дали оценку участия трансплантированных флюоресцентно окрашенных хондроцитов в формировании межклеточного вещества регенератов, формирующихся в области полнослойных дефектов суставного хряща наружного мыщелка бедренной кости у овец. Исследователи пришли к заключению, что спустя 14 недель после пересадки хондроциты сохраняются в области повреждений и активно участвуют в синтезе коллагена 2-го типа.

В 2001 году Peterson L. описал «классические» показания для АСТ, согласно которым трансплантация культивированных хондроцитов может быть выполнена симптоматичным пациентам в возрасте от 15 до 55 лет с повреждениями суставного хряща вследствие острой или повторных травм (3-й или 4-й степени по классификации Outerbridge R. или ICRS) распадающимся остеохондрозом мышечков бедренной кости или блоковидной ямки площадью от 1 до 4 см². При этом сам дефект должен быть окружен здоровым хрящом, а повреждение суставной поверхности противоположащего отдела сустава не должно превышать 1-й или 2-й степени.

В качестве одного из условий АСТ рассматривается сохранение патологической симптоматики в течение 1 года, неэффективность ранее проводимого консервативного лечения или других общепринятых способов хондропластики.

Трансплантация аутогенных хондроцитов считается не показанной при лечении тяжелого гонартроза, особенно, когда в суставе имеется биполярное повреждение 4-й степени — кость соприкасается с костью («целующийся дефект»). Относительность противопоказаний к АСТ при ранних проявлениях остеоартроза у молодых пациентов остается дискуссионным вопросом.

Известные на сегодняшний день медицинские технологии АСТ, имеющие одноименное с клеточным препаратом или клеточным сервисом название — «Carticel» (Genzyme, США), «ChondroCelect» (Tigenix NV, Бельгия), «Cartilink», (Interface Biotech, Дания), «Chondrogen» (Osiris Therapeutics, США), включают

не только сам процесс получения культуры хондроцитов, но и весь комплекс диагностических и лечебных мероприятий, начиная от первичного обследования до послеоперационной реабилитации.

Хирургическая техника 1-й генерации АСТ во всех технологиях принципиально включает несколько последовательных этапов: артроскопию коленного сустава и биопсию гиалинового хряща, культивирование хондроцитов, артротомию и трансплантацию культуры клеток под аутогенный надкостничный лоскут.

При АСТ, как ни при каком другом способе хондропластики, подчеркивается роль коррекции сочетанной патологии коленного сустава, которая может быть проведена в один или несколько этапов с пересадкой культуры клеток. Сочетанные вмешательства, как правило, направлены на оптимизацию восстановительного процесса в области трансплантации клеток, разгрузку перегруженного отдела сустава, улучшение соответствия суставных поверхностей и баланса мягких тканей. В противном случае биомеханические нарушения и недостаточность капсульно-связочного аппарата могут привести к возникновению нефизиологических срезающих сил, эпизодов нестабильности и ненормальной компрессионной нагрузки на суставные поверхности, способных повредить новообразованную ткань.

Хирургическая техника пересадки аутогенных хондроцитов 2-й генерации отличается использованием индуцирующих хондрогенез матриц, высокая пластичность которых позволяет в ряде случаев артроскопическую реализацию метода или применение миниартротомического доступа.

В 3-й генерации техники трансплантации культивированных хондроцитов предполагается использование аллогенных хондроцитов на альгинатном матриксе, что сокращает этапность лечебных мероприятий.

В соответствии со стадиями репаративного процесса, разработанный реабилитационный протокол после АСТ включает 4 последовательные фазы: раннюю (1 день — 12 недель), переходную (13 недель — 6 месяцев), среднюю (7 месяцев — 9 месяцев) и заключительную фазу (10 месяцев — 18 месяцев).

По мнению Brittberg M., все осложнения, которые могут происходить при АСТ, разделяются на связанные с артротомией, надкостничным трансплантатом, выполнением симультантных оперативных вмешательств. Общий профиль риска осложнений при АСТ составляет до 7 %.

Ранние осложнения АСТ обычно бывают обусловлены образованием спаек и тугоподвижностью коленного сустава после артротомии (до 2 %). Проблемы, связанные с надкостничным лоскутом, обычно возникают более чем через 3 месяца после операции. Гипертрофия надкостницы — наиболее частое осложнение АСТ, наблюдающееся у 1,3—17 % пациентов, манифестируется появлением болезненных защелкиваний, хруста, отека сустава. Неприживле-

ние или отделение трансплантата — следующее осложнение. Оно наблюдается в сроки до 12 месяцев после операций в 1,4 % наблюдений.

С момента сообщения в 1994 году о первых 23 клинических наблюдениях АСТ была выполнена более чем у 15000 пациентов в мире. В большинстве опубликованных клинических исследованиях представлены ближайшие, а в единичных — среднесрочные результаты АСТ. Позволяют ли они надеяться на то, что главная цель этого метода лечения, заключающаяся в отдалении сроков тотального эндопротезирования коленного сустава и улучшении качества жизни пациентов молодого возраста с тяжелыми повреждениями суставного хряща, может быть достижима?

Между тем, результаты трансплантации аутогенных хондроцитов, в целом, свидетельствуют о том, что более чем у 80 % пациентов было получено улучшение при относительно небольшом количестве осложнений.

Bahuaud J., et al., Cole B. J., et al., Gillogly S. D., et al., Brittberg M., Peterson L., et al., Gersoff W. представляли публикации о более чем 85 % успешных результатах. Полученные Lohnert J., Richardson J. B., et al., Knutsen G., et al. результаты лечения в отдельных Европейских центрах оказались вполне сравнимыми со шведскими.

В 2001 году Brittberg M. et al., включая Peterson L., докладывали о 950 пациентах, которым в Швеции проводилась АСТ, начиная с 1987 года. Наблюдения за 213 из них продолжались, а результаты в 84 и 90 % оценивались как хорошие и отличные по истечении 2—10 лет.

В исследовании Bentley G., et al. 2003 года изучались результаты АСТ и «мозаичной» пластики у 100 пациентов, рандомизированных на 2 группы. Средний размер хрящевых дефектов составлял 4,66 см². Для функциональной оценки использовались шкалы Cincinnati и Stanmore. Восемьдесят восемь процентов пациентов из группы АСТ и 69 % — из группы «мозаичная» пластика через 19 месяцев имели отличные и хорошие результаты. Ревизионные артроскопические исследования спустя 1 год после пластических операций показали более высокий уровень заживления дефектов хряща после АСТ (82 %), чем после «мозаичной» пластики (34 %). Исходы применения последнего метода при локализации повреждений в области надколенника во всех случаях оставляли желать лучшего.

В рандомизированном контролируемом исследовании Knutsen G., et al., завершеном в 2004 году, проводилось сравнение результатов лечения 80 пациентов, разделенных на 2 равные по численности группы, с симптоматическими дефектами суставного хряща мышечков бедренной кости с использованием АСТ или формирования микропереломов. Результаты оценивались независимым исследователем в сроки 12 и 24 месяца после операций. По прошествии 2 лет существенной разницы в гистологической кар-

тине биоптатов из области пластики в обеих клинических группах отмечено не было. В 50 % биоптатов после АСТ была представлена гиалиноподобная хрящевая ткань, а такая тенденция после микропереломов была выражена в меньшей степени. Интересно, что оба метода продемонстрировали положительные ближайшие результаты. Физическое функционирование по шкале SF-36 через 2 года оказалось даже лучше в группе микропереломов, чем в группе АСТ. С учетом того, что наибольшее количество отличных и хороших результатов лечения наблюдалось у активных пациентов молодого возраста, авторы высказали предположение о большей зависимости результатов от возраста, чем от способа хондропластики.

В 2007 году Mandelbaum В., et al. представили результаты лечения дефектов суставного хряща блоковой ямки бедренной кости у 40 пациентов в возрасте от 16 до 48 лет. Средний размер поврежденных составлял $4,5 \text{ см}^2$. Оценка осуществлялась по шкале Cincinnati по прошествии (59 ± 18) месяцев. Большинство пациентов перенесли ранее другие способы хондропластики, в том числе костно-мозговую стимуляцию (48 %). Улучшение показателей по шкале Cincinnati за время наблюдения происходило от ($3,1 \pm 1,0$) до ($6,4 \pm 1,7$) баллов, причем по таким показателям как боль и отек — от ($2,6 \pm 1,7$) и ($3,9 \pm 2,7$) до ($6,2 \pm 2,4$) и ($6,3 \pm 2,7$) баллов соответственно. Существенной разницы в результатах лечения в зависимости от выполнения симультанных операций авторы не наблюдали. Плохих результатов АСТ отмечено не было, однако 27 % пациентов в последующем нуждались в проведении улучшающих функцию коленного сустава операциях по поводу артрофиброза, отделения надкостничного лоскута, хондромалиции, свободных внутрисуставных тел, повреждения менисков.

Jobanputra O., et al. в 2001 году по поручению Национальной службы здоровья Великобритании провели систематический обзор, в который были включены 17 исследований с участием 2600 пациентов, пролеченных с использованием АСТ. Через 2 года после хирургического лечения 70 % пациентов имели отличные или хорошие результаты лечения. Сравнимые с АСТ другие способы хондропластики позволяли достигать подобного уровня в 10—95 % случаев. Около 16 % пациентов нуждались в дополнительных артроскопических вмешательствах за время наблюдения, а в 3—7 % результаты оценивались как неудовлетворительные. На основе систематического обзора авторы обратили внимание на недостаточно высокий уровень документации исследований, особенно касающийся классификации хрящевых повреждений, а также на необходимость контролируемых рандомизированных исследований с применением других методов и способов лечения данной патологии.

Brown J., et al. представили в 2005 году результаты многоцентрового когортного исследования, оце-

нивающего клинические результаты АСТ при повреждениях суставного хряща дистального отдела бедренной кости. Пациенты, средний возраст которых составлял 37 лет, оценивались до операции и через 5 лет по модифицированной шкале Cincinnati. 70 % из них безуспешно перенесли ранее другие способы восстановления суставного хряща. Средний размер дефектов хряща не превышал $4,9 \text{ см}^2$. В 62 наблюдениях (71,2 %) из 87 авторы документировали улучшение функции коленного сустава в среднем на 4,1 балла. У 6 пациентов состояние не изменилось, а в 19 наблюдениях отмечалось ухудшение по сравнению с дооперационным уровнем. Brown J., et al. подчеркнули крайнюю важность полной предоперационной оценки и тщательного отбора пациентов для АСТ, которая в этом случае может стать оптимальным методом лечения, купирующим патологическую симптоматику и улучшающим функцию на относительно продолжительный период времени.

Кохрановский систематический обзор по АСТ при лечении полнослойных повреждений хряща коленного сустава, представленный Wasiak J., et al. в 2002 году и пополненный в 2006 году, в общей сложности включает 4 рандомизированных контролируемых исследования с 266 его участниками. Требованиями доказательной медицины отвечают представленные выше работы Knutsen G., et al., Horas U., et al., Brown J., et al., Bentley G., et al., которые пришли к заключению, что применение АСТ, как и других способов хондропластики значительно расширяется. Однако пока реально не установлено значимых различий в эффективности АСТ, что может быть обеспечено дополнительными хорошего качества рандомизированными контролируруемыми исследованиями отдаленных функциональных результатов со сроками наблюдения не менее 5 лет.

В июле 2007 года на конференции Американской ортопедической ассоциации спортивной медицины (AOSSM, American orthopaedic society for sports medicine) в Калгари был представлен дизайн несколько ранее начавшегося проспективного многоцентрового исследования, получившего название «STAR» (Study of the treatment of articular repair). В это исследование, основанное на принципах доказательной медицины 2-го уровня, должны будут войти более 100 наблюдений за пациентами в отдаленные сроки, которым выполнялась АСТ по поводу дефектов суставного хряща мыщелков бедренной кости и блоковой ямки. Одним из условий включения пациентов в «STAR» является неэффективность ранее проведенного лечения, включая дебридмент, костно-мозговую стимуляцию и трансплантацию клеток или тканей. В 2007 году сообщалось о 154 прооперированных пациентах в возрасте 34,5 лет, удовлетворявших критериям «STAR». Однако требованиям протокола исследования удовлетворяли 126 (87 %) наблюдений. Срок наблюдения исчислялся 48 месяцами. В иссле-

довании дополнительно были выделены 2 когортные группы пациентов (69 и 74 пациента соответственно), которым до АСТ выполнялась только костно-мозговая стимуляция дефектов суставного хряща или дебримент.

Средний размер хрящевых дефектов мышечков бедренной кости или ее блоковидной ямки не превышал 4,6 см². Среднее улучшение показателей по модифицированной шкале Cincinnati через 12 месяцев составляло 2,32, через 24 месяца — 2,66, через 48 месяцев — 3,13, что было статистически значимым и существенным относительно первоначально среднего уровня оценки (3,26) таких симптомов, как боль, функция и физическая активность.

По шкале KOOS показатели изменились следующим образом: боль — от 48,7 до 72,2, другие симптомы — от 51,8 до 70,8, спортивная активность — от 25,8 до 55,8, ежедневная физическая активность — от 58,6 до 81,0, качество жизни — от 20,9 до 52,2.

По визуально-аналоговой шкале боли средний до- и послеоперационный показатель составлял 28,8 и 69,9 соответственно. Общее физическое здоровье по шкале SF-36 улучшилось с 33,0 до 44,4. В целом результаты лечения 78 % пациентов объективно оценивались как хорошие и отличные. В 76 % наблюдений такая оценка совпала с субъективной точкой зрения на этот счет самих пациентов.

Зависимости окончательных результатов АСТ от ранее проведенных способов хондропластики в дополнительных когортных группах пациентов не прослеживалось. Полученные предварительные результаты «STAR» позволили подтвердить клиническую эффективность в ранние сроки и обосновать алгоритм применения АСТ, согласно которому трансплантация хондроцитов считается показанной при неудаче других способов хондропластики.

Современное понимание возможностей АСТ и полученные данные позволяют отнести этот метод к весьма перспективным. Существующие дискуссионные вопросы о сохранении достигнутого уровня результатов в отдаленные сроки и преимуществах АСТ перед такими способами хондропластики, как формирование микропереломов и «мозаичная» пластика, будут разрешены в последующих работах. Настоящие и будущие исследования должны будут также способствовать более объективному пониманию ортопедами характера повреждений суставного хряща и интерпритации ряда других показателей коленного сустава и состояния пациентов в целом при планировании АСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnewitz D., Endres M., Kruger I., et al. // *Biomaterials*. — 2006. — № 27. — P. 2882—2889.
2. Behrens P., Bosch U., Bruks S., et al. // *Z. Orthop.* — 2004. — № 142. — S. 529—539.

3. Bentley G., Biant L.C., Carrington R. W., et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 2003. — № 85B. — P. 223—230.
4. Breinan H. A., Minas T., Hsu H. P., et al. // *J. Orthop. Res.* — 2001. — № 19. — P. 482—492.
5. Browne J., Anderson A., Arciero R., et al. // *Clin. Orthop.* — 2005. № 436. — P. 237—241.
6. Dell'Accio F., Vanlauwe J., Bellemans J., et al. // *J. Orthop Res.* — 2003. — № 21. — P. 123—131.
7. Erggelet C., Sittinger M., Lahm A. // *Arthroscopy.* — 2003. — № 19. — P. 108—110.
8. Fritz J., Gaissmaier C., Schewe B., et al. // *Zentralbl. Chir.* — 2005. — № 130. — S. 327—332.
9. Gigante A., Enea D., Greco F., Bait C. et al. // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2009. — № 17. — P. 2—10.
10. Gudas R., Kalesinskas R. J., Kimtys V., et al. // *Arthroscopy.* — 2005. — № 21. — P. 1066—1075.
11. Winifred S. Hayes Medical Technology Directory™ Autologous chondrocyte transplantation of the knee / Hayes, Inc. 2. Update search, 2008.
12. Horas U., Pelinkovic D., Herr G., et al. // *J. Bone Joint Surg. (Am).* — 2003. — № 85A. — P. 185—192.
13. Jobanputra O., Parry D., Fry-Smith A., et al. // *Health Technol. Assess.* — 2001. — № 5(11). P. 1—63.
14. Knutsen G., Drogset J. O., Engebretsen L., et al. // *J. Bone Joint Surg. (Am).* — 2007. — № 89(10). — P. 2105—2112.
15. Lin Z., Willers C., Xu J., et al. The chondrocyte: biology and clinical application // *Tissue Engineering.* — 2006. — № 7. — P. 1—14.
16. Marcacci M., Kon E., Zaffagnini S., et al. // *Knee Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc.* — 2007 — № 15 — P. 610—619.
17. Minas T. Autologous chondrocyte implantation in the osteoarthritic knee. In: Cole B. J., Malek M. M. (Eds.) *Articular cartilage lesions. A Practical guide to assessment and treatment.* — Springer, № 2004. — P. 105—118.
18. Mandelbaum B., Browne J. E., Fu F., et al. // *Am. J. Sports Med.* — 2007. — № 35 (6). P. 915—921.
19. Otte P. Physiologie der Gelenkerhaltung. In: Otte P. (Hrsg.) *Der Arthrose-Prozess. Gelenkerhaltung-Gefährdung-Destruktion. Teil 1: Osteochondrale Strukturen.* — Novartis Pharma Verlag, Nurnberg, 2000. — S. 7—92.
20. Peterson L., Brittberg M., Kiviranta I. et al. // *Am. J. Sports Med.* — 2002. — № 30 (1). — P. 2—12.
21. Redman S. N., Oldfield S. F., Archer C. W. // *European Cells and Materials* — 2005. — Vol. 9. — P. 23—32.
22. Volz R., Gaissmaier C., Fritz J., et al. // *Orthopädische Praxis.* — 2008. — № 44 (1). — S. 10—14.
23. Wood J., Malek M., Frassica F., et al. // *J. Bone Joint Surg. (Am).* — 2006. — № 88 (3). — P. 503—507.
24. Wasiak J, Villanueva E. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
25. Zaslav K., Cole B., Brewster R. et al. // *Am. J. Sports Med.* — 2008 — № 10 (10). — P. 1—14.

Контактная информация

Маланин Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ВолГМУ, malanin@tele-kom.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

Петров Д. Ю., Тетерин О. Г., Маланин Д. А., Гунин К. В., Лемешкин С. С., Чернявский М. А., Макаров А. Д.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОПЕРЕЧНОЙ
ДЕФОРМАЦИИ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Маланин Д. А., Новочадов В. В., Самусев С. Р., Тетерин О. Г., Сучилин И. А., Жуликов А. Л.
ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ
КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯХ
И ЗАБОЛЕВАНИЯХ 7

Сайед Камруззаман, Плутницкий А. Н., Авакян А. А., Волошина Л. В., Головина С. М.
КРИЗИС ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ И СМЕРТНОСТИ
В РОССИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕГО ПРЕОДОЛЕНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Потапова А. А., Островский О. В., Дудченко Г. П.
АНАЛИЗ МЕТИЛИРОВАННОГО СТАТУСА ГЕНОВ: RASSF1A,
BRCA1, HIN1 В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ ОПУХОЛЕЙ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ 20

Дашкова И. Р., Ирхина А. Н.
КОМБИНИРОВАННАЯ ПЛАСТИКА ДЕФЕКТОВ СВОДА
ЧЕРЕПА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-
РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ КОЖИ 23

*Кузьмина М. А., Ипатова М. В., Синчихин С. П.,
Наврузова З. Т.*
КУРОРТНЫЕ ФАКТОРЫ САНАТОРИЯ «ТИНАКИ»
В ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 26

Лифанова Е. В., Верстакова О. Е., Будников М. Ю.
ИССЛЕДОВАНИЕ ФОРМИРУЮЩЕГОСЯ
АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА 30

*Мандриков В. Б., Гавриков К. В., Клаучек С. В.,
Воробьев А. А., Перепелкин А. И.*
ВЛИЯНИЕ ПОЛА И КОНСТИТУЦИИ НА РАЗВИТИЕ
ПАТОЛОГИИ СТОПЫ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА 33

Овсейчик М. Ю., Попова И. С.
ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ИНОРОДНЫХ ТЕЛ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА 36

Половодова Н. С., Мальцева Т. В.
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПОДРОСТКОВ
ЯМАЛЬСКОГО РЕГИОНА С РАЗЛИЧНОЙ
НАПРАВЛЕННОСТЬЮ ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА 39

Тонконоженко Н. Л., Клиточенко Г. В.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
МЕТОДИК РЕЛАКСАЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПРИ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА
ГИПЕРАКТИВНОСТИ С ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ 43

*Топчиев М. А., Завьялов Д. Н., Жидовинов А. А.,
Антонян В. В.*
МОНИТОРИНГ, ПРОГНОЗ И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ 45

LECTURE

Petrov D. Yu., Teterin O. G., Malanin D. A., Gunin K. V., Lemeshkin S.S., Chernyavsky M. A., Makarov A. D.
UP-TO-DATE INFORMATION ON THE ISSUE
OF SURGICAL TREATMENT OF FOREFOOT
DEFORMATION 3

SURVEYS

Malanin D. A., Novochadov V. V., Samusev S. R., Teterin O. G., Suchilin I. A., Julikov A. L.
INNOVATIVE TECHNOLOGIES
IN RESTORATION OF DAMAGED
OR DISEASED KNEE JOINT 7

Kamruzzaman S., Plutnitskiy A. N., Avakjan A. A., Voloshina L. V., Golovina S. M.
CRISIS OF HEALTH AND MORTALITY INDICES IN RUSSIA
AND POSSIBLE WAYS OF OVERCOMING IT
(SURVEY) 14

ORIGINAL PAPER

Potapova A. A., Ostrovskiy O. V., Dudchenko G. P.
ANALYSIS OF METHYLATION STATUS OF RASSF1A, BRCA1,
HIN1 IN BREAST
AND OVARIAN CANCER CELL LINES 20

Dashkova I. R., Irkhina A. N.
COMBINED PLASTY OF DEFECTS OF CRANIAL VAULT IN
COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY-
ADVANCED SKIN CANCER 23

*Kuzmina M. A., Ipatova M. V., Sinchikhin S. P.,
Navruzova Z. T.*
HEALTH-RESORT FACTORS OF THE TINAKI REHABILITATION
CENTE IN THE TREATMENT OF GYNECOLOGIC PATIENTS 26

Lifanova E. V., Verstakova O. E., Budnikov M. Yu.
INVESTIGATION OF DEVELOPMENT OF ADDICTIVE
BEHAVIOUR IN SENIOR
HIGH SCHOOL ADOLESCENTS 30

*Mandrikov V. B., Gavrikov K. V., Klauchek S. V.,
Vorobiev A. A., Perepelkin A. I.*
EFFECT OF SEX AND CONSTITUTION
ON DEVELOPMENT OF FOOT DISEASES
IN MEDICAL STUDENTS 33

Ovseichik M. Yu., Popova I. S.
ERRORS AND COMPLICATIONS IN DIAGNOSTICS AND
TREATMENT OF FOREIGN BODIES IN THE ALIMENTARY TRACT 36

Polovodova N. S., Maltseva T. V.
SPECIFICS OF IMMUNE STATUS IN TENAGERS
WITH DIFFERENT VEGETATIVE TONUS DIRECTIONS
IN YAMAL REGION 39

Tonkonozhenko N. L., Klitochenko G. V.
COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TRADITIONAL
RELAXATION AND BIOLOGICAL FEEDBACK METHODS
IN TREATMENT OF ATTENTION-DEFICIT
HYPERACTIVITY DISORDER 43

*Topchiev M. A., Zavyalov D. N., Jidovinov A. A.,
Antonyan V. V.*
MONITORING, PROGNOSIS AND NEW TECHNOLOGY IN
SURGICAL TREATMENT OF ULCER DISEASE 45