



Opinion Leader

лидер мнений

”

**Ортобиология —
инновационная
область
регенеративной
медицины**

*Доцент кафедр
травматологии,
ортопедии и ВПХ РНИМУ
им. Н. И. Пирогова и ИПК
ФМБА России*

**СТРАХОВ Максим
Алексеевич**

~ С. **04** ~

6 (35) 2020

ТЕХНОЛОГИИ
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ



CELLULAR MATRIX®

Впервые в мире

Революционная технология для восстановления функции суставов и уменьшения боли.

Запатентованная комбинация аутологичной богатой тромбоцитами плазмы и неретикулированной гиалуроновой кислоты в одном инъекционном препарате.



regenlab®
PRP & CELL THERAPY SPECIALISTS

RegenKit A-PRP Autologous Thrombin Serum

Физиологическая активация тромбоцитов
аутологичной тромбоцитарной сывороткой.

Запускает формирование трехмерного биологического каркаса для старта процессов восстановления хрящевой и костной ткани. Создает оптимальную среду для действия факторов роста в зоне применения богатой тромбоцитами плазмы.



ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР В РОССИИ — КОРПОРАЦИЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
Новый Арбат, 31/12, Москва, РФ, 121099
тел.: +7 (495) 637 62 76; aestpharm.ru; info@aespharm.ru; @regenlabrussia

OL Opinion Leader

лидер мнений

Издатель
АННА ГУРЧИАНИ
Главный редактор
СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА
Арт-директор
ЕЛЕНА МАППЫРОВА
Фотограф
НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре. Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303
от 01 июля 2016 года.
Издательство «Лидер Мнений»
125183, г. Москва, ул. Лихоборские бугры,
д. 6, оф. 30 / +7 (926) 317-4445
opinionleaderjournal@gmail.com

Электронную версию выпущенных
номеров журнала можно бесплатно
скачать на сайте:
www.opinionleaderjournal.com

Журнал распространяется
бесплатно, только среди врачей. 18+
Подписано в печать 24.06.2020
Тираж 2500 экз.

Типография «ТРЕК ПРИНТ»
+7 (495) 785-5733 / www.trackprint.ru

Фото на 1-й странице обложки:
Кандидат медицинских наук
Страхов Максим Алексеевич

Перепечатка материалов,
опубликованных в журнале
Opinion Leader, допускается только
по согласованию с редакцией.

ТЕХНОЛОГИИ
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

6 (35) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Технологии регенеративной медицины
в травматологии и ортопедии

Содержание



04–10

КРУПНЫМ ПЛАНOM

М. А. Страхов /
**Регенеративные
технологии в
травматологии
и ортопедии**

12–23

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

Н. В. Загородний, М. А. Страхов /
**Биологические способы
стимуляции регенерации
на основе PRP в лечении
пациентов с патологией
опорно-двигательного
аппарата**



24–34

КРУПНЫМ ПЛАНOM

А. В. Ковалев /
**Путь к более
эффективной медицине
есть!**

36–46

НА ПИКЕ ТЕХНОЛОГИЙ

В. И. Севастьянов, Н. В. Перова,
Ю. Б. Басок, Е. А. Немец /
**Биомиметики
внеклеточного матрикса
в тканевой инженерии
и регенеративной
медицине для
травматологии
и ортопедии**

6 (35) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Технологии регенеративной медицины
в травматологии и ортопедии

Содержание

48–54

ИННОВАЦИИ

С. В. Колесов, М. Л. Сажнев,
А. А. Пантелеев /

**Разработка новых методов
лечения повреждений
спинного мозга при помощи
магнитных наночастиц
в комбинации
с электромагнитным полем**

56–63

НАУЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г. Д. Лазишвили, Д. В. Никишин,
А. А. Воронцов, Д. В. Клинов /

**Экспериментальное
обоснование
регенеративного
потенциала коллагеновых
мембран для реконструкции
полнослойных дефектов
гиалинового хряща**

64–68

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

А. Н. Торгашин, С. С. Родионова /
**Обоснование использования
антирезорбтивных
препаратов в лечении
асептического некроза
костей**

70–74

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

М. А. Страхов, А. А. Шишкин /

**Использование НПВП
в контексте комплексного
подхода к пациенту
с суставным болевым
синдромом**

76–80

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

А. А. Снетков, А. И. Снетков,
И. М. Дан, Р. С. Гамаюнов /

**Анализ применения
обогащенной
тромбоцитами плазмы
у пациентов
с болевым синдромом
большого вертела
после хирургической
стабилизации
позвоночника**

82–84

УЗКАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

С. В. Маглёванный, Е. А. Нарышкин,
М. А. Макаров /

**Перспективы
использования
аутологичной
обогащенной
тромбоцитами плазмы
в ревмоортопедии**

86–93

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Е. А. Звездкина, А. А. Ахпашев,
Е. А. Джамбинова, А. С. Канаев,
Д. С. Агзамов /

**Оценка состояния
биорезорбируемых винтов
и костной ткани в
отдаленном периоде
после пластики передней
крестообразной связки**

94

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

**Важные отраслевые события
2020 / ноябрь**

ОРТОБИОЛОГИЯ 2020 | ONLINE

THE ORTHOBIOLOGY CONGRESS
"REGENERATIVE MEDICINE TECHNOLOGIES
IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS"

КОНГРЕСС ПО ОРТОБИОЛОГИИ
"ТЕХНОЛОГИИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ"

25-26 ИЮНЯ
МОСКВА, РОССИЯ

JUNE, 25-26
MOSCOW, RUSSIA

ONLINE-ФОРМАТ
www.orthobio.ru

**ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА
ЗАГОРОДНИЙ НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ**

Д.М.Н., ПРОФЕССОР, ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН,
ДИРЕКТОР НИИЦ ТО ИМ. Н.Н. ПРИОРОВА,
ПРЕЗИДЕНТ АССОЦИАЦИИ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ МОСКВЫ,
ЧЛЕН АССОЦИАЦИИ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ РОССИИ,
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ РУДН,
ПРЕЗИДЕНТ ОБЩЕСТВА РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И
ОРТОПЕДИИ, Г. МОСКВА



НАУЧНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Новые клеточные и тканеинженерные материалы и конструкции для замещения тканей и органов, структур организма в травматологии и ортопедии
- Клеточные и тканеинженерные препараты для стимуляции регенерации тканей и органов опорно-двигательного аппарата
- Лекарственные средства и методы регенеративной медицины опорно-двигательного аппарата
- Основы патологии костной и хрящевой ткани, мышечно-сухожильных образований и соединительно-тканых оболочек с позиций возможности биомедицины
- Биомедицинский подход в частных вопросах заболеваний и повреждений конечностей и позвоночника
- Генно-клеточные технологии в травматологии и ортопедии
- Нормативно-правовое регулирование и обучение в области регенеративной медицины в Российской Федерации

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Пора встречаться и обсуждать

**Председатель
оргкомитета
I Международного
конгресса по
ортобиологии
«Технологии
регенеративной
медицины в
травматологии и
ортопедии» Максим
Алексеевич Страхов
о развитии этого
прогрессивного
направления в России**

Применение технологий регенеративной медицины в травматологии и ортопедии обсуждалось на крупных площадках по травматологии в рамках отдельных секций. I Международный конгресс по ортобиологии станет первым профессиональным мероприятием, на котором эта тема будет рассмотрена со всевозможных аспектов в течение двух дней, с участием специалистов из разных стран.

— Максим Алексеевич, давайте для начала проясним этимологию красивого термина «ортобиология». Что входит в это понятие?

— Ортобиология — инновационная область современной регенеративной медицины, представляющая биологические материалы и методы лечения, направленные на восстановление поврежденных тканей и органов: сухожилий, связок, костной и хрящевой, других соединительных тканей, на основе их имитации биоматериалами и трансплантатами и ускорения их регенерации.

Есть всеми нами уважаемая Американская ассоциация хирургов-ортопедов (AAOS), которая сейчас считается законодателем мод в применении регенеративных технологий в нашей специальности. Они и стали широко использовать этот термин несколько лет назад, обозначая методы стимуляции и замещения ткани, которые помогают решать проблемы пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата.



Доцент кафедр травматологии, ортопедии и ВПХ РНИМУ им. Н. И. Пирогова и АПО ФНКЦ ФМБА России, врач травматолог-ортопед ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, руководитель проекта Региональных практических школ травматологов-ортопедов (trauma-school.ru).

В 1989 году окончил Свердловскую государственную медицинскую академию, лечебно-профилактический факультет, Екатеринбург.

С 1989 по 1991 год — клиническая ординатура кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии УрГМУ, Екатеринбург. С 1991 по 1998 год — ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург.

С 1991 по 1995 — обучение в аспирантуре по специальности травматология и ортопедия Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург.

В 1997 году защитил диссертацию кандидата медицинских наук по теме «Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания



Страхов
Максим
Алексеевич

кандидат медицинских наук

мягких тканей кисти» в Пермской государственной медицинской академии.

С 1998 по 2004 год работал врачом-нейрохирургом в отделении сочетанной травмы Первой градской клинической больницы им. Н. И. Пирогова, Москва.

С 2002 года по настоящее время — доцент кафедр травматологии, ортопедии и ВПХ

системным поражением суставов, особенно прогрессирующее с возрастом. Один из вариантов ее решения — эндопротезирование. Но получилось так, что надежды, которые были связаны с этой операцией 10–15 лет назад, оправдались не в полной мере. Оказалось, что у многих пациентов не уходит болевой синдром, не восстанавливается объем движений и самое главное, что сегодня медицинское сообщество в лице этих больных получило новые проблемы: связанное с износом пары трения — асептическое, а иногда и инфекционное воспаление, ревизионное эндопротезирование и осложнения послеоперационного периода. Поскольку эндопротезирование — серьезная операция, накладывает отпечаток и коморбидная патология: например нарушение свертываемости крови увеличивает риски сердечных или тромбоэмболических осложнений. Поэтому идет поиск альтернативных путей поддержки таких пациентов.

На первых этапах — это консервативные мероприятия, и только потом, как завершение неэффективности этого варианта лечения, — операция. В нише консервативных методов появилась эндогенная стимуляция, которая увеличивает шансы пациента как можно дольше обойтись без оперативного вмешательства.

РНИМУ им. Н. И. Пирогова и АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва.

С 2002 года имеет высшую врачебную категорию.

С 2005 по 2010 год — заместитель декана педиатрического факультета РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва.

С 2010 по 2017 год — заведующий отделением спортивной травмы КБ № 86 ФМБА России, впоследствии ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

В 2014 году участвовал в медицинском обеспечении спортсменов сборных команд РФ, руководил медицинским центром «Лаура» на XXII Олимпийских зимних играх-2014 в Сочи.

С 2019 года по настоящее время — врач травматолог-ортопед ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова.

Специализации: 1991 год — травматология и ортопедия, 1997 год — нейрохирургия, 2013 год — спортивная медицина и лечебная физкультура.

Награды: Почетная грамота Президента Российской Федерации (2014 г.), нагрудный знак «Золотой крест ФМБА России» (2014 г.), По-

четная грамота ИПК ФМБА России (2015 г.), нагрудный знак «А. И. Бурназян» (2019 г.).

Автор более 125 печатных работ в российской и зарубежной печати, автор 5 монографий и нескольких учебных пособий.

Ежегодно около 180 выступлений на международных, национальных и региональных мероприятиях на русском и английском языках. Основное направление деятельности в настоящее время — спортивная травматология и ортопедия, медицинские биотехнологии, консервативные и малоинвазивные методы хирургического лечения патологии опорно-двигательного аппарата.

Является руководителем российских образовательных проектов Trauma-school.ru и «Ортобиология», основанных на образовательных программах АПО ФНКЦ ФМБА России. Один из авторов проекта по дистанционному образованию Doctor.School.

На начальном этапе разрушения сустава мы можем затормозить этот процесс.

— Каким образом?

— Сегодня регенеративные технологии, применительно к опорно-двигательному аппарату, идут по двум путям: имитация уже разрушенных тканей и стимуляция собственных резервных возможностей организма на замедление процессов разрушения и, возможно, восстановление ткани эндогенным путем. Оба эти пути интересны и нужны. Вырастить из собственных клеток человека какой-то кусочек ткани и заместить им хрящ или кость — это было бы прекрасно! Или же напечатать недостающий фрагмент на 3D-принтере и наполнить его клетками.

Использование глюкокортикоидов, которые действуют на надпочечники, купируют воспаление, приводят к системному эффекту, но эти препараты дают кратковременный эффект и влекут возникновение нежелательных явлений. Применение аутологичных материалов, то есть непосредственно относящихся к человеку, например его клеток и тканей, дает минимальные риски. Когда мы сравниваем по степени безопасности фармацевтические препараты и стимуляционные методики, то оказывается, что последние

иногда выигрывают именно за счет своей «близости» к больному, и, конечно, такие возможности нам открывают новые перспективы в лечении. А вот границы этих перспектив нам не известны... В рамках методов регенеративной медицины в травматологии и ортопедии такие границы сегодня очерчены очень приблизительно.

Вокруг этих методов еще предстоит сформировать доказательную базу. Для фармацевтических средств она уже более-менее создана. Взять препарат НПВП. Понятно, что у него есть побочные эффекты, понятно, когда и в какой форме его нужно назначать, а вот что касается, например, обогащенной тромбоцитами плазмы, стромально-васкулярной фракции жировой ткани, клеток костного мозга... Как их назначать? Это всегда сугубо индивидуально, и нет однозначного понимания конечного результата у отдельно взятого пациента.

— При этом применение клеточных технологий не предполагает отказа от использования фармацевтических препаратов?

— Нет, конечно, и этой темы мы коснемся на конгрессе. Зачастую эффекты воздействия на организм человека средств классической фармакологии и биологических препаратов похожи. Возникает другой момент: как

нам сочетать эти методы, как добиваться того, чтобы традиционная фармакотерапия не мешала, а помогала? Взять, например, НПВП: если мы используем обогащенную тромбоцитами плазму, то за 5–6 дней до ее применения мы должны прекратить прием этих препаратов, чтобы прошел так называемый период отмывки. Потому что НПВП влияют на факторы роста, которые стимулируют регенеративные процессы в тканях. Вот это все мы будем обсуждать.

Задачи, которые решают регенеративные технологии в травматологии и ортопедии, те же, что решает и фармакотерапия, поэтому взаимодействие с фармакологией для нас очень важно. Не случайно стратегические партнеры конгресса — фармацевтические компании Solopharm и Dr.Reddy's. Сателлитные симпозиумы также проведут «Гедеон Рихтер» и Bayer. Серьезную поддержку нам оказывают BIOTENOS, «Берлин-Хеми/Менарини», Heel, Regen Lab, «Биомир сервис», BIONOLTRA SA, Cardiopiant. Продукция каждой из этих компаний гармонично вписывается в контекст конгресса и будет представлена на виртуальной выставке в рамках мероприятия.

— *Помимо того, что эта тема впервые поднимается в таком масштабе, какие характерные особенности конгресса вы хотели бы отметить?*

— В этом конгрессе необычно то, что мы всегда во главу угла ставим разговор о пациенте, а здесь мы делаем акцент на технологиях, что отражено в названии мероприятия — «Технологии регенеративной медицины в травматологии и ортопедии». Это значит, что мы говорим о пациентах в контексте методов, которые используем в их лечении.

Вынужденная особенность и в дистанционном формате, но мы нашли комфортную площадку с прекрасными тремя залами, в каждом из которых будет находиться техническая команда. Отдельный зал для спикеров, которые смогут приехать к нам, а для иногородних спикеров — дистанционные подключения и доклады в записи. В лице компании «Ивекскон», которая выступает в качестве технического организатора конгресса, мы чувствуем очень серьезного технического партнера. Конгресс аккредитован в системе НМО, поэтому очень важно было наладить мониторинг присутствия каждого участника посредством интерактивных опросов, всплывающих окон, которые требуют постоянного подтверждения активной работы в мероприятиях конгресса. Просто сидя у монитора, баллы получить не удастся, потребуется действительно вдумчивая работа. — *Юридический аспект важен в любой области медицины, а в случае применения регенеративных технологий он приобретает особое значение. Как в нашей стране обстоит дело с правовым сопровождением этого направления?*

— На конгрессе целый раздел будет посвящен юридическим вопросам, потому что сегодня в рамках правового сопровождения всех этих манипуляций сложилась очень непростая ситуация. Первое — нам не хватает юридических документов, которые бы регламентировали наши действия в той или иной ситуации. Это должны быть документы и на уровне законов, и на уровне ведомственных актов Минздрава. Те документы, которые существуют, уже требуют переработки! Даже клинические рекомендации, которые проходят обсуждение, не включают регенеративные технологии на основании недостаточной доказательной базы. Ведь для того, чтобы создать доказательную базу, требуется очень много времени. Например, реализация метода, связанного с культивированием клеток и последующей имплантацией их человеку, требует прохождения колоссального количества технических и организационных этапов. Поэтому юридический — это еще один аспект, который нам хотелось бы серьезно обсудить. — *Какие еще моменты вы бы назвали в качестве сдерживающих факторов развития биотехнологий в медицине в нашей стране?*

— Второй важный момент — финансовый. Парадокс нашего общества заключается в том, что работающие сегодня юридические акты накладывают столько ограничений, что для их соблюдения в России нужно потратить денег в разы больше, чем за рубежом. Наши иностранные коллеги имеют значительные преимущества в реализации этих методов в том числе и потому, что у них это требует существенно меньше финансовых затрат. Эти траты, конечно, тоже большие, но они адекватны. В связи с этим возникает вопрос: в чем были заинтересованы разработчики документов, создавая ситуацию, когда зарубежным коллегам проще провести апробацию технологии за рубежом, а потом представить ее на российский рынок?

— *Получается, что существующая российская законодательная база не дает достаточной свободы действий врачу и, соответственно, не позволяет пациентам использовать все прогрессивные методики?*

— Мы не должны только ругать нынешнее законодательство по регенеративным технологиям, в нем есть и хорошие моменты. Юридическая база существует для того, чтобы «прописать коридор», в рамках которого мы можем действовать. Сегодня получается, что этот коридор очень узкий, его нужно расширить, и вот в этом направлении мы должны действовать. Приведу пример для понимания проблемы. Мы столкнулись с таким моментом. Один зарубежный партнер предложил нам поучаствовать в наполнении зарубежной базы данных научной информацией по нашим пациентам, которые получают лечение с использованием методов регенеративной медицины. На каком основании мы

Юридическая база существует для того, чтобы «прописать коридор», в рамках которого мы можем действовать. Сегодня получается, что этот коридор очень узкий, его нужно расширить, и вот в этом направлении мы должны действовать

можем передать им эти данные, мы не знаем, потому что у нас этот механизм не прописан. В России есть закон, который запрещает перемещение данных за рубеж, но нет конкретного документа, который отвечал бы на вопрос, какую конкретно информацию нельзя передавать, какую можно, когда речь идет о научной работе. А нам очень важно иметь общую базу для ведения статистики, регистры, чтобы было реальное представление об эффективности тех или иных методов. В России есть регистр пациентов с эндопротезированием, который создан под государственную программу по этой технологии. Мы должны когда-то начинать разговор о создании базы данных по применению биотехнологий.

— *Конгресс пройдет в международном статусе. Насколько представительно участие коллег из-за рубежа?*

— Изначально мы планировали пригласить порядка десяти зарубежных специалистов, но повлияла ситуация с коронавирусом. Мы изменили формат проведения конгресса на онлайн, что позволило сохранить его международный статус, хотя и с меньшим количеством иностранных спикеров. Перед участниками конгресса выступят такие авторитетные зарубежные специалисты, как президент интернациональной научно-практической платформы BioBridge Foundation и CEO компании Regen Lab Антуан Турзи (Швейцария); эксперт в области регенеративной медицины Джихан

Абазович (Белград, Сербия), который провел более 4000 процедур, используя PRP и стволовые клетки в травматологии и ортопедии, эстетической медицине, неврологии и открытых операциях на сердце; признанный эксперт в области регенеративной терапии боли, ортопедического старения и лечения профессиональных спортсменов профессор Питер Велинг (Дюссельдорф, Германия).

На конгрессе будут выступать и наши ведущие клинические специалисты, которые занимаются внедрением биотехнологий. То, что они смогут поделиться своим опытом перед такой аудиторией, — очень ценно. Также свое слово скажут биологи, которые стоят за разработкой этих методик. Даже когда мы начали общаться в процессе подготовки конгресса, уже стало понятно, что у биологов желание и потенциал реализоваться больше, чем возможно сделать в рамках действующего законодательства.

Показателен такой пример. В нашей стране очень широко развито эндопротезирование: крупнейшие федеральные центры, институты, квоты, которые выделяет государство. Я задал простой вопрос в близком кругу специалистов: кто у нас использует биотехнологии при решении проблем в эндопротезировании? Оказалось, никто. У нас есть 3D-печать дефектов костной ткани из титана, но никто не печатает из замещающих биологических материалов, а в мире эта тема сегодня активно разрабатывается. Значит нужно хотя бы начать движение в эту сторону. Вот в том числе и для этого мы собираем конгресс по ортобиологии.

— *Получается, в нашей стране до применения биотехнологий в травматологии и ортопедии практически дело не дошло, разработка этого направления находится в лабораторной стадии?*

— Примерно так... Приходит пациент, у которого через несколько лет после установки эндопротеза возникла нестабильность. Кто использует биотехнологии для решения этой проблемы? При подготовке к конгрессу мы не нашли таких специалистов. Если они и есть, то это какие-то отдельные работы. Существует очень много современных перспективных тем для молодых специалистов, для формирования целых направлений, но сегмент биотехнологий в медицине и законодательно, и в плане лидеров мнений сегодня не заполнен. Здесь есть сдерживающие моменты, и для того, чтобы их преодолеть, нужно встречаться и разговаривать, смысл нашего конгресса во многом в этом.

— *Почему решено провести конгресс по этой теме именно сейчас, раньше было недостаточно материала для обсуждения?*

— Эта тема поднималась на крупных площадках по травматологии, ревматологии в рамках секций, но

I Международный конгресс по ортобиологии даст серьезный толчок к развитию регенеративных технологий в травматологии и ортопедии

чтобы этому было посвящено отдельное мероприятие такого масштаба — это впервые. Именно в работе отдельных секций стало понятно, что необходимо более широко и детально подойти к этому перспективному направлению. Интересно, что, когда мы разрабатывали научную программу конгресса, выяснилось: многие важные темы у нас до сих пор вообще не затрагивались.

В качестве примера: такая очень интересная тема — методы доставки фармакологических веществ в ткани организма. Как сделать так, чтобы препарат находился в суставе и работал только с определенной тканью, например с синовиальной оболочкой? Это ортобиологическая проблема. За рубежом по этой теме десятки работ, в нашей стране они единичны и не ориентированы на опорно-двигательный аппарат. Вот мы и привлечем к этому внимание, кого-то тема заинтересует, кто-то откликнется, выйдет на связь и получится диалог. За рубежом разрабатываются препараты на основе наногранул, которые помещаются, например, в сустав. Эти гранулы разрушаются только когда есть воспаление, температура повышается до 37° С, тогда начинается лизис, до этого микроскопическая гранула там «плавает» и не мешает. И лекарство выделяется ровно в той дозе, которая необходима для того, чтобы справиться с воспалением в суставе. При этом препарат не оказывает никакого влияния на организм в целом, то есть побочных эффектов нет. Исследования по этой теме ведут в крупном центре в Нидерландах, еще в нескольких центрах Европы и США. У нас этим никто не занимается. Уже то, что мы эту тему озвучим, — большой шаг в сторону ее развития.

В применении биотехнологий в медицине очень много аспектов, есть противники каких-то направлений и, наоборот, те, кто их поддерживает. Интереснейшая тема — создание скаффолдов и выращивание на них клеток, которые получили название «сфероиды». Здесь даже термины специфические, которые используются только в этой области. Скаффолд — прототип искусственной ткани, и сегодня эта работа в лабораторном и коммерческом плане в России ведется только применительно к дефектам кожи, а у нас — дефекты хряща, мениска, тканей. Есть научные разработки, но до внедрения в практику очень далеко.

— На каких специалистов ориентирован конгресс?

— Регенеративные технологии входят в пограничный раздел между хирургическими и консервативными методами лечения, они интересны не только травматологам, ортопедам и хирургам, но и ревматологам, неврологам, врачам общей практики. Мы ожидаем биологов, теоретиков регенеративной медицины. Конгресс носит образовательный характер, поэтому среди участников — студенты, ординаторы, аспиранты.

— Возможно, об этом рано говорить, но, может быть, уже есть планы по регулярности проведения конгресса?

— Совершенно точно, что этот конгресс будет проводиться регулярно, правда, пока непонятно, с какой периодичностью. С этим мы определимся уже по итогам проведения первого мероприятия.

В начале года создана межрегиональная организация «Общество регенеративной травматологии и ортопедии» (ОРТО). Президент общества и президент I Международного конгресса по ортобиологии «Технологии регенеративной медицины в травматологии и ортопедии» член-корреспондент РАН Загородний Николай Васильевич. Задача ОРТО — выступать социальным регулятором этой темы, оно должно внести какую-то системность в решение задач, создать систему мониторинга. «Общество» призвано поддерживать специалистов, инициировать клинические рекомендации, выступать с обращениями к Минздраву для решения тех или иных задач.

Я уверен, что I Международный конгресс по ортобиологии даст серьезный толчок к развитию регенеративных технологий в травматологии и ортопедии!



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- Достоверное уменьшение боли
- Улучшение функции суставов
- Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ Рg В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА **



BIOTENHOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Много-центровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптомов и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177.

** В.Н. Дроздов и соавт. Алфлутоп — в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019, №5.



ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ PRP В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

PRP-терапия вошла в практику современной травматологии, ортопедии и спортивной медицины как метод биологического лечения. Любой новый метод или технология должны сначала апробироваться, потом себя зарекомендовать и наработать доказательную базу. Применяя PRP, важно соблюдать ряд условий, в том числе учет противопоказаний, оформление согласия пациента и отмену приема части препаратов, соблюдать техники манипуляции, которые помогают повысить эффективность лечения пациента

Появление в последние годы технологий регенеративной медицины вызвало неоднозначные реакции и восприятие специалистами различных медицинских профессий. Часть сообщества с оптимизмом восприняла возможности регенеративной медицины, часть, наоборот, с недоверием. Любой новый метод или технология должны сначала апробироваться, потом себя зарекомендовать и наработать доказательную базу. Еще имеет место неоднозначность клинических результатов использования, даже распространенная терапия обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Как оценивать результат, если технологии получения препарата разные? Как оценивать результат, если в одном препарате примесь лейкоцитов, в другом фибриновый сгусток, в третьем использован внешний активатор факторов роста на тромбоцитах? Как оценивать результат, если концентрация клеток в препарате меняется у одного человека в зависимости от таких факторов, как диета, сопутствующие заболевания и общее состояние здоровья, употребление лекарственных средств, перенесенные физические нагрузки? Все это создало непростую ситуацию,



*Загородний
Николай
Васильевич*

д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАН
директор ФГБУ НМИЦ
ТО им. Н. Н. Приорова,
заведующий кафедрой
травматологии и ортопедии
ФГАОУ ВО РУДН,
Москва



*Страхов
Максим
Алексеевич*

к. м. н., доцент кафедр
травматологии, ортопедии
и ВПХ РНИМУ им. Н. И. Пирогова и ИПК
ФМБА России, врач
травматолог-ортопед
ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова,
руководитель проекта
Региональных
практических школ
травматологов-ортопедов
(trauma-school.ru),
Москва

когда оценивать эффективность лечения и говорить о преимуществах каждого из методов сложно. Прогресс в области биомедицины и биотехнологий в последние годы привел к увлечению применением клеточной терапии, тканевой инженерии и аутологичных препаратов на основе крови для улучшения заживления и стимуляции регенераторных процессов в костях и мягких тканях. Одним из распространенных методов, используемых для повышения биологической активности, является использование обогащенной тромбоцитами плазмы [1, 2]. Интерес к восстановительным возможностям, которые дает применение PRP, неуклонно растет. Причиной этому физиологичность и универсальность данного лечебного метода, который позволяет использовать скрытые естественные силы организма для того, чтобы добиться лечебного эффекта, повысить качество жизни и отсрочить или предотвратить хирургические вмешательства у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, что отражается на экономических и социальных аспектах медицинской помощи [3, 4, 5].

Что такое PRP? Обогащенная или богатая тромбоцитами плазма (PRP — platelet-rich plasma) рассматривается в качестве концентрированного источника аутологичных тромбоцитов, более 150 000-350 000 клеток на 1 мл. PRP содержит комплекс различных факторов роста и цитокины, которые могут стимулировать заживление костей и мягких тканей [6, 7].

Определяющим в разделении PRP-терапии на подвиды является наличие лейкоцитов и фибрина в конечном препарате. Такое разделение, по мнению авторов, предложивших эту классификацию, основано на необходимости сравнения клинической эффективности

и объединении данных по препаратам обогащенной тромбоцитами плазмы [8, 9].

КЛАССИФИКАЦИЯ PRP

- / Обогащенная тромбоцитами плазма, чистая от лейкоцитов (Pure platelet-rich plasma — P-PRP). Например, такие препараты, как Cell separator PRP, Vivostat PRF, Anitua's PRGF.
- / Обогащенная тромбоцитами плазма с примесью лейкоцитов (Leucocyte- and platelet-rich plasma — L-PRP). Например, такие препараты, как Curasen, Regen, Plateltex, SmartPReP, PCCS, Magellan, GPS PRP.
- / Обогащенный тромбоцитами фибрин, чистый от лейкоцитов (Pure platelet-rich fibrin — P-PRF). Например, такие препараты, как Fibrinet.
- / Обогащенный тромбоцитами фибрин, с примесью лейкоци-

тов (Leucocyte- and platelet-rich fibrin — L-PRF). Например, такие препараты, как Choukroun's PRF. Ряд исследователей рассматривает PRP-терапию как вариант пролотерапии (Prolotherapy). Пролотерапия представляет собой инъекционный метод лечения, предназначенный для стимуляции заживления за счет первичного раздражения. Пролотерапия появилась в 1937 году, когда американский хирург Гедни опубликовал статью о методе лечения посттравматической «гипермобильности в суставе», сначала назвав его «склеротерапия». Метод основан на использовании инъекционных препаратов, как правило, на основе декстрозы, для раздражения тканей и стимуляции в них восстановительных процессов, в том числе регенераторных. Имеются научные исследования, свидетельствующие об эффективности

Обогащенная или богатая тромбоцитами плазма (PRP — platelet-rich plasma) рассматривается в качестве концентрированного источника аутологичных тромбоцитов, более 150 000-350 000 клеток на 1 мл. PRP содержит комплекс различных факторов роста и цитокины, которые могут стимулировать заживление костей и мягких тканей

пролотерапии при лечении пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата: повреждении связок и нестабильности в различных суставах, тендинопатии, люмбалгии и цервикалгии, эпикондилите, подошвенном фасциите, болевом синдроме в коленном, голеностопном, плечевом и других суставах [10].

Учитывая, что под пролотерапией подразумевают методы инъекционной терапии, которые стимулируют регенераторные процессы в тканях, наверное, такая точка зрения может иметь место. Однако нужно помнить, что PRP-терапия — это биологический препарат, и его использование сопряжено с целым каскадом биологических эффектов, которые не наблюдаются при других вариантах пролотерапии. В основе клинической эффективности метода — заключенный в альфа-гранулах тромбоцитов комплекс биологически активных веществ, действующих на разных стадиях восстановительных процессов. Этот комплекс содержит факторы роста и цитокины, гормоны, белки и витамины, которые при активизации выделяются в окружающие ткани, за счет чего запускается каскад биологически активных процессов в тканях [3, 4, 5].

В настоящее время нет единой точки зрения на оптимальную концентрацию тромбоцитов в препарате. Оптимальным считается содержание тромбоцитов не менее 1 000 000 клеток на 1 мл плазмы, однако в среднем колебания уровня тромбоцитов при разных техниках получения препарата значительные и составляют 450 000–2 000 000 клеток на 1 мл плазмы. Важно отметить, что при увеличении концентрации тромбоцитов увеличивается и концентрация факторов роста, но при этом факторы роста находятся в биологически предопределенных соотношениях у каждого индивидуума.

Ряд последних исследований демонстрирует, что PRP с небольшими концентрациями тромбоцитов в 2–3 раза (ближе к физиологической) показывает лучшие результаты в репаративных процессах по сравнению с высококонцентрированными препаратами. Это подтверждается исследованиями на животных и в лабораторных условиях, когда был получен негативный эффект слишком высоких концентраций тромбоцитов [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Концентрация тромбоцитов и факторов роста может меняться в пределах одной техники PRP. Тромбоциты начинают активно секретировать белки в течение 10 мин во время свертывания, и более 95% факторов роста освобождаются в течение первого часа. Использование различных способов активации может ускорять или замедлять этот процесс.

Концентрация тромбоцитов может меняться изо дня в день у одного человека в зависимости от таких факторов, как наличие патологии крови и тромбоцитов, сопутствующие заболевания, диета и режим питания, уровень физических нагрузок, время забора крови и сопутствующий прием ряда лекарственных препаратов.

Важным параметром PRP является сохранение максимального количества жизнеспособных тромбоцитов, так как именно физиологически активные клетки становятся источником факторов роста и других биологически активных веществ. Таким образом, эффективность PRP-терапии зависит от качественных характеристик и особенностей медицинской технологии приготовления препарата, эргономики и техники проведения процедуры. Максимальным эффектом обладают факторы роста и цитокины, секретированные жизнеспособными клетками локально в месте инъекции, так

как эти вещества переходят в активную форму в процессе взаимодействия с мембранными структурами тромбоцита. Использование комплексных препаратов PRP в отличие от терапии отдельными факторами роста важно, потому что регуляторы действуют в биологически детерминированной пропорции, максимально близкой к естественной регуляции восстановительного процесса [3, 4, 5, 17, 18].

PRP была разработана в 1970-х годах и впервые использована в Италии в 1987 году в открытой операции на сердце. PRP-терапия стала набирать популярность в мире с середины 1990-х годов. И с тех пор ее используют в различных областях медицины: косметологии и пластической хирургии, стоматологии, спортивной медицине и лечении болевого синдрома. В 1999 году доктор Allan Mishra, хирург-ортопед из Калифорнии, впервые использовал PRP в лечении повреждений ахиллова сухожилия, а затем и «теннисного локтя» [19, 20].

Число рецензируемых публикаций, изучающих эффективность PRP, резко возросло с 2007 года [21]. Это, в свою очередь, привело к попыткам обобщить имеющиеся данные и сравнить эффективность различных вариантов PRP-терапии. AAOS включила PRP-терапию в релизы с 2014 года. В публикациях 2014–2016 годов сформированы показания и противопоказания к PRP и даны комментарии по применению и безопасности данного вида терапии [22].

В основе биоактивного действия PRP-терапии лежит стимулирующее действие факторов роста на ткани пациента. Что делают факторы роста? PDGF, EGF и FGF-2 стимулируют пролиферацию предшественников остеобластов, TGF-В увеличивает синтез матричного коллагена, ангиогенные фак-

торы, в том числе VEGF и FGF-2, усиливают ранний ангиогенез и реваскуляризацию. Так как реваскуляризация нужна только в определенном месте и в определенное время, уже можно говорить о том, что PRP не для всех пациентов.

После высвобождения и активации факторов роста, в месте инъекции инициируется воспалительный ответ, который длится приблизительно 3 дня. Накопление фибробластов свидетельствует о начале пролиферативной фазы процесса заживления, которая длится несколько недель. На следующем этапе происходит ремоделирование коллагеновой матрицы, которая формируется фибробластами. Фаза ремоделирования длится около 6 месяцев [23, 24].

Биологические эффекты PRP определяются механизмом действия:

- / Усиление пролиферации и дифференцировки различных типов клеток. Стимуляция и усиление клеточной регенерации.
- / Усиление продукции коллагена и протеогликанов. Влияние на внеклеточную регенерацию, стимуляция формирования внеклеточного матрикса.
- / Стимуляция ангиогенеза.
- / Снижение выраженности воспаления.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ PRP

- / Ускоряет течение травматического и раневого процесса, действуя на всех его стадиях, усиливая процессы катаболизма и анаболизма, способствует оптимизации регенераторных процессов в самых различных тканях, минимизируя сроки восстановления поврежденных тканей.
- / Противовоспалительное действие в условиях как асептического, так и септического процесса, способствует уменьшению выраженности болевого синдрома или полному его регрессу.

Преимущества применения обогащенной тромбоцитами плазмы перед другими лекарственными и нелекарственными препаратами, используемыми для достижения аналогичных клинических эффектов:

- / Полная биосовместимость за счет использования аутологичного материала.
- / Не влияет на желудочно-кишечный тракт, так как не имеет механизмов ингибирования ферментов ЖКТ.
- / Обладает пролонгированным действием, которое определяется сроками обычных для популяции регенераторных процессов.
- / Отсутствует риск передачи инфекции с препаратом крови за счет аутологичного материала.
- / Минимален риск возникновения местного инфекционного процесса, особенно при использовании замкнутого контура получения PRP.
- / Невысокая стоимость курса лечения по сравнению с многими другими препаратами для инъекционной терапии.

Недостатки применения обогащенной тромбоцитами плазмы:

- / Инвазивность метода, требующая соблюдения асептических условий для проведения манипуляции.
- / Потребность в дополнительном оборудовании (центрифуга, расходные материалы).
- / Снижение доступности метода при патологии крови и других противопоказаниях.

ПОКАЗАНИЯ К PRP МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ НА 2 БОЛЬШИЕ ГРУППЫ:

1 группа

В качестве элемента инъекционной терапии: острые состояния — тендиниты, острые травмы мягких тканей; хронические состояния — тендинопатии (ахиллобурсит, эпикондилит, подошвенный фасцит,

тендинопатия ротаторной манжеты плеча, тендинопатия собственной связки на колени, АРС-синдром, хамстринг-синдром), миопатии, остеоартрит (ОА).

2 группа

Использование PRP совместно с оперативными техниками при лечении хондропатий, выполнении шва сухожилий, спондилодезов, органосохраняющих операциях на менисках, ПКС, в качестве костного трансплантата или его дополнения; лечении остеомиелита, компонент клеточной трансплантации или стволовых клеток.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К PRP

Абсолютные противопоказания

- / Гематологические патологические изменения крови с дисфункцией тромбоцитов.
- / Критическая тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее 100 тыс/мкл, уровень гемоглобина менее 100 г/л).
- / Гипофибриногенемия.
- / Антикоагулянтная или антиагрегантная терапия, прием аспирина.
- / Нарушение свертываемости крови.
- / Анемия.
- / Гемодинамическая нестабильность.
- / Онкологические заболевания (особенно костной системы и крови), а также опухоли головы и шеи.
- / Системная красная волчанка, системная склеродермия.
- / Псориаз (только в стадии обострения).
- / Острые и хронические инфекционные заболевания.
- / Сепсис, септикопиемия.

Относительные противопоказания

- / Хронические заболевания печени в стадии обострения.

- / Интоксикация после недавно перенесенных респираторных и кишечных инфекций (процедуры PRP можно проводить через 2 недели после выздоровления).
- / Хроническая интоксикация на фоне длительного активного потребления алкоголя и наркотических средств, приема лекарств.
- / Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) менее чем за 2 дня до процедуры забора крови, инъекции кортикостероидов менее чем за 2 недели до процедуры.
- / Беременность.
- / Кожные инфекции в области инъекции.
- / Воспалительные заболевания кожи.
- / Аллергия на бычий тромбин, если он планируется к использованию.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ТРАВМАХ

Имеются данные, что при растяжении связок голеностопного сустава или повреждении медиальной коллатеральной связки коленного сустава PRP не может приводить к эффективному исцелению, но может эффективно купировать болевой синдром, поэтому при ранних нагрузках, особенно в спорте, высока вероятность повторной травмы [25].

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СВЕЖИХ ПЕРЕЛОМОВ

Исследования в сопровождении инъекциями PRP переломов позвонков и спондилодеза показали, что добавление PRP снижает темпы лечения костей. Было предположено, что присутствие столь многих различных факторов роста в высокой концентрации замедляет направленный остеогенез. Считается, что это «отвлекающий эффект», который может повлиять на другие ортопедические ткани, например мышцы и сухожилия [26].

ДОПИНГ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ СПОРТЕ

В 2010 году Международным олимпийским комитетом достигнут консенсус об использовании PRP-терапии в профессиональном спорте. Признано, что локальная терапия плазмой и клеточная терапия не влияют на спортивные результаты, тогда как эффективность при спортивных травмах показана во многих исследованиях [27]. В некоторых ситуациях PRP-терапия должна применяться с осторожностью, в первую очередь идет речь об острых травмах, где она может эффективно купировать болевой синдром, но при ранних нагрузках, особенно в спорте, высока вероятность повторной травмы [28, 29]. Несмотря на широкое клиническое использование, особенно в спорте, эффективность PRP-

терапии не подтверждена с позиций доказательной медицины. По данным литературы, эффективность зависит от клинической формы заболевания или характера травмы и достигается у 60–75% пациентов. Отмечается, что это очень приблизительная цифра. В настоящее время мало рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые четко демонстрируют эффективность PRP-терапии. Проведенные исследования — не крупные и не являются окончательными. Поэтому считается, что пока мало доказательств того, что PRP работает лучше, чем плацебо в большинстве случаев. Сложность вызывает и большое разнообразие методов, используемых для получения PRP, и отсутствие стандартной методологии.

В 2010 году Международным олимпийским комитетом достигнут консенсус об использовании PRP-терапии в профессиональном спорте. Признано, что локальная терапия плазмой и клеточная терапия не влияют на спортивные результаты, тогда как эффективность при спортивных травмах показана во многих исследованиях

ЭФФЕКТИВНОСТЬ PRP ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Проведен метаанализ РКИ: 10 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством 1069 пациентов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что по сравнению с гиалуроновой кислотой (ГК) и физиологическим раствором внутрисуставная инъекция PRP может иметь больше преимуществ при обезболивании и функциональном улучшении у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава после 1 года после инъекции. Уровень доказательности 1a [30]. Проведен систематический обзор влияния PRP на результаты лечения пациентов с ОА коленного сустава в сравнении с эндопротезированием. 2328 участников были проанализированы по 17 включенным исследованиям. Систематический обзор не продемонстрировал долгосрочного статистически значимого улучшения вторичных результатов как у пациентов с ОА коленного сустава, так и после тотального эндопротезирования сустава (ТЭС) для пациентов с ОА. Тем не менее было показано, что PRP имеет краткосрочные и среднесрочные преимущества в борьбе с болями после ТЭС и в повседневной жизни пациентов с ОА [31].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ PRP ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕНДИНОПАТИИ

Проведены систематический обзор и метаанализ РКИ. Всего 16 рандомизированных контролируемых исследований (18 групп) PRP и контроль. Оценка уменьшения боли с PRP по сравнению с контролем (физиологический раствор, местный анестетик, кортикостероид). PRP была более эффективна, чем плацебо, уменьшая боль в области сухожилий, с эффектом 0,47,

что означает умеренный эффект лечения. Наиболее эффективно у женщин [32]!

ЭФФЕКТИВНОСТЬ PRP ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ МЫШЕЧНЫХ ТРАВМ

Проведены систематический обзор и метаанализ. В метаанализ были включены 6 исследований с участием 374 пациентов. Высокоуровневые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не подтвердили перспективное биологическое обоснование, положительные доклинические результаты и успешный ранний клинический опыт инъекций PRP. Из-за предвзятости в исследованиях, неоднородности результатов и ограниченного размера выборки доказательства следует считать низкими или очень низкими [33]. Несмотря на отсутствие стандартизации и окончательных доказательств эффективности, PRP используется для лечения широкого спектра заболеваний. Стоимость варьирует от \$500 до \$1200 за курс. В большинстве стран мира страховые компании не берут на себя такие расходы, так как лечение, по сути, является экспериментальным [34, 35]. Отсутствие клинического эффекта от проводимой PRP-терапии может быть связано с тем, что курс лечения требует соблюдения определенных условий (отмена некоторых препаратов, учет показаний и противопоказаний, отработка клинических протоколов). Поэтому первый опыт некоторых российских врачей, особенно в спорте, мог оказаться негативным. Мы назвали такую ситуацию «использование на краю поля», когда пациенту проводится инъекционная PRP-терапия без учета его общего состояния, без соблюдения условий для манипуляции. И как следствие — отсутствие эффективности всего курса PRP-терапии.

КАК PRP ИСПОЛЬЗОВАТЬ СОВМЕСТНО С ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

Данные средства рассматриваются как конкурентные для купирования болевого синдрома в пользу более продолжительного эффекта PRP-терапии при таких заболеваниях, как остеоартрит, различные тендопатии. В публикациях AAOS рекомендуется не использовать глюкокортикоиды за 2–3 недели до предстоящего курса лечения PRP.

PRP И МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Имеются данные об угнетающем воздействии анестетиков на факторы роста при вне тканевом совместном использовании с PRP-терапией. Однако это не означает, что не нужно использовать локальную анестезию при инъекционных манипуляциях. Важно применять анестетики на этапе доступа, особенно при определенных локализациях: на лице человека, в области половых органов, на кисти и стопе. Без локальной анестезии не обойтись при локальной терапии на высоте болевого синдрома у людей с низким порогом болевой чувствительности. Важно отметить, что во всех этих случаях нужно стараться минимизировать дозы местных анестетиков. Возможно, где-то за счет альтернативных способов: проводниковой и внутрикостной анестезии, рефлексотерапии болевого синдрома, психотерапии боли.

PRP И ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты, влияющие на реологические свойства крови, свертываемость, непосредственным образом изменяют каскад биологических процессов, в которых задействованы тромбоциты и выделяемые ими факторы роста. На сегодняшний день общепринята точка зрения о недопустимости такого взаимодействия на этапе подготовки пациента к PRP-терапии и про-

ведении курса лечения в связи с непредсказуемостью результатов и возможным патологическим воздействием подготовленного субстрата на ткани.

PRP И НПВС

Совместное использование НПВС и PRP не рекомендуется. Нестероидные противовоспалительные средства и PRP имеют общие механизмы купирования болевого синдрома и воспаления, и при конкурентном назначении НПВС значительно уменьшает регенераторный потенциал PRP, угнетая факторы роста. В связи с этим считается, что для оптимизации действия НПВС-терапия не может наслаиваться на PRP. И, по данным разных авторов, должна быть прекращена или назначена за период от 2–3 дней до 3–4 недель до или после курса PRP-терапии.

ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ

Информированное согласие на манипуляцию, подписанное пациентом или опекуном. Запись в карте или истории болезни, содержащая информацию об основном и сопутствующем диагнозе, PRP-препарате, времени, объеме, частоте, локализации инъекции, сопутствующих назначениях. В документы больного должна быть занесена информация о серии, времени выпуска, сроках годности расходных материалов, использованных для приготовления PRP, ее переносимости пациентом, осложнениях.

ТРЕБОВАНИЯ К ПАЦИЕНТУ

Пациенту должен быть выставлен диагноз, соответствующий критериям отбора на манипуляцию PRP-терапии. Дополнительные исследования, рентген, УЗИ, МРТ или КТ должны быть проведены до начала курса лечения. Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения.

PRP имеет краткосрочные и среднесрочные преимущества в борьбе с болями после ТЭС и повседневной жизни пациентов с ОА

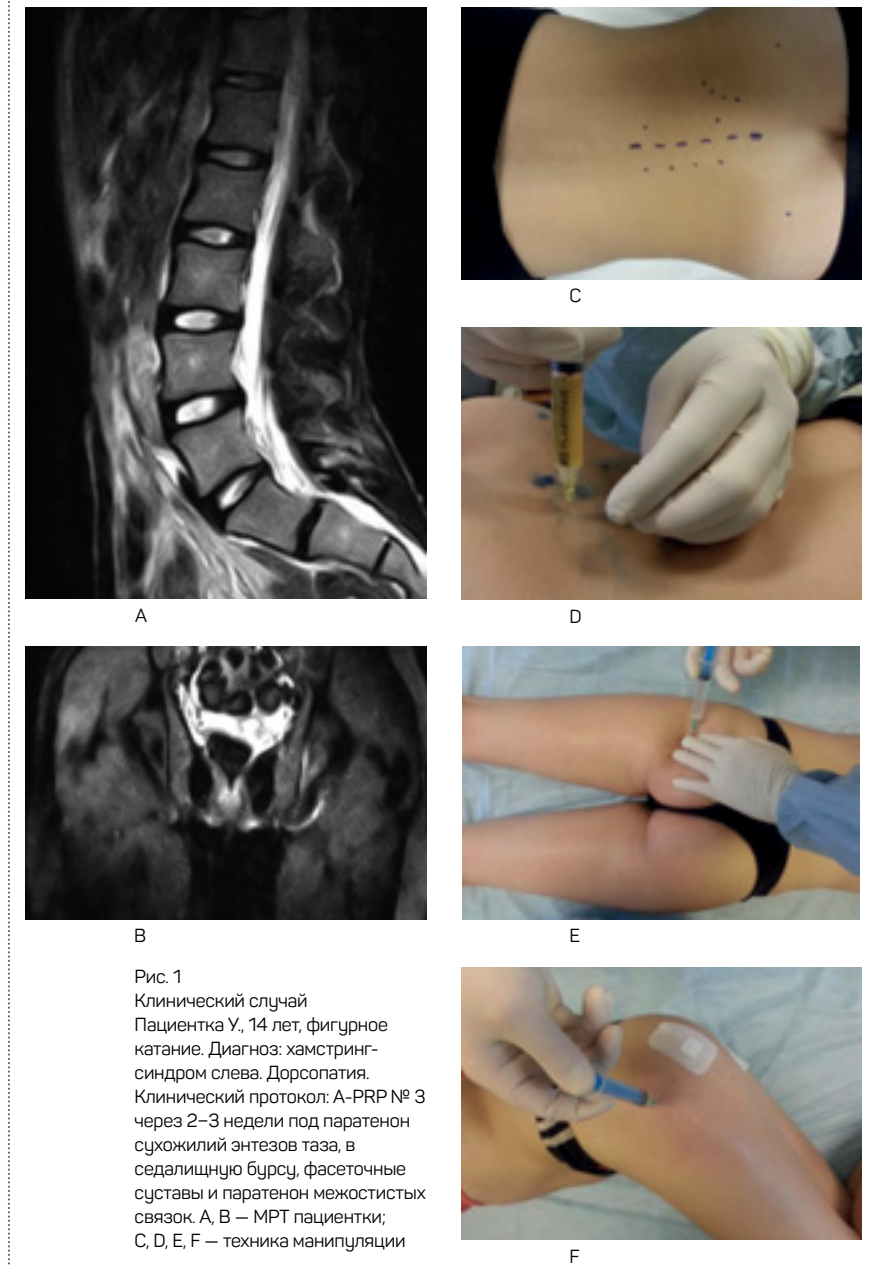


Рис. 1
Клинический случай Пациентка У., 14 лет, фигурное катание. Диагноз: хамстринг-синдром слева. Дорсопатия. Клинический протокол: А-PRP № 3 через 2–3 недели под паратенон сухожилий энтезов таза, в седалищную бурсу, фасеточные суставы и паратенон межкостистых связок. А, В — МРТ пациентки; С, D, E, F — техника манипуляции

ПОДГОТОВКА БОЛЬНОГО

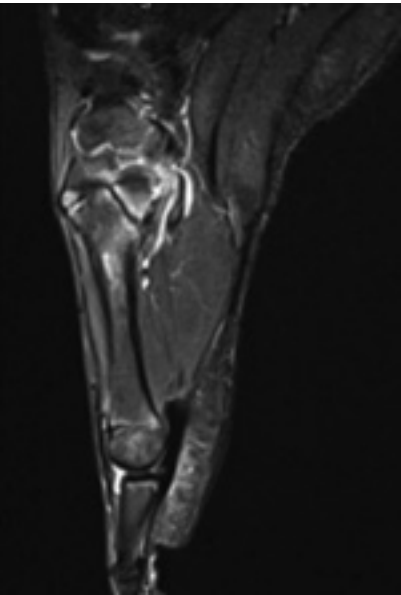
- / С пациентом необходимо провести беседу и предоставить информацию о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала процедуры, разъяснить детали лечения и сформировать реалистичные ожидания.
- / Рекомендации по режиму и питанию касаются увеличения потребления жидкости в течение 24 часов, предшествующих процедуре, отсутствии в этот период критических физических нагрузок, длительных авиаперелетов, значительных стрессов.
- / За 2–3 недели до процедуры рекомендуется отменить кортикостероиды.
- / За 1 неделю до процедуры рекомендуется отменить нестероидные противовоспалительные препараты.

- / За 5 дней до процедуры рекомендуется отменить антикоагулянты [15, 16].
- / В случаях значительных переживаний, депрессии накануне процедуры рекомендуется прием успокаивающих препаратов, антидепрессантов, анальгетиков (исключая НПВС), седативных и снотворных средств. Сроки назначения таких препаратов должны быть подобраны пациентам индивидуально.

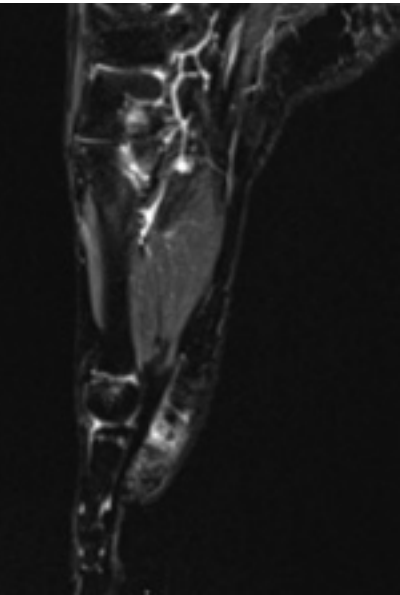
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ТЕХНИКА PRP-ИНЪЕКЦИИ

- / Проводится в режиме реального времени с помощью КТ, рентгеноскопии или ультразвука при введении PRP или на этапе подготовки к манипуляции.
- / Если используется ультразвук, должны быть соблюдены следующие условия: применение стерильного геля и стерильно-

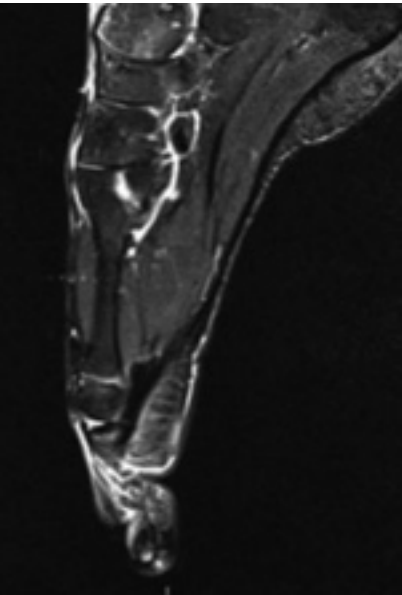
- го датчика. Рекомендуется использование стерильной хирургической пленки для покрытия зонда, стерильных перчаток и др., разметка точек вкола иглы и местоположения зонда должна быть проведена до обработки кожи антисептиком.
- / Допускается одновременное введение препарата или разных препаратов в несколько локализаций.
- / Необходимо учесть структурные изменения тканей и отказаться от манипуляции при риске разрыва сухожилия или мышцы [37, 38].
- / Проводится укладка пациента в удобное положение, что позволяет сохранить стерильность и оптимизировать доступ к месту инъекции.
- / Все необходимые материалы для инъекций должны быть подготовлены и помещены на стерильный стол, доступный для врача.



A

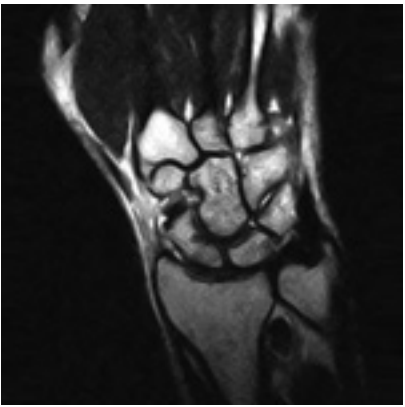


B



C

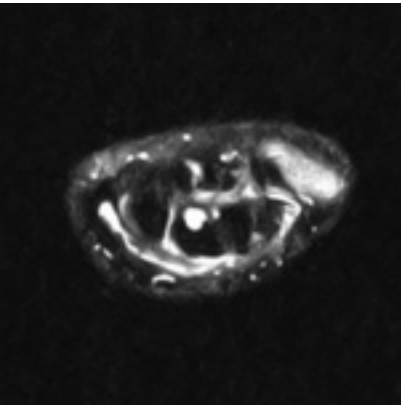
Рис. 2
Клинический случай
Пациент Э., 17 лет, художественная гимнастика.
Диагноз: стресс-перелом основания 2 плюсневой кости.
Клинический протокол: A-PRP № 3 через 2–3 недели.
MRI контроль 0 — 1,5 — 3 месяца



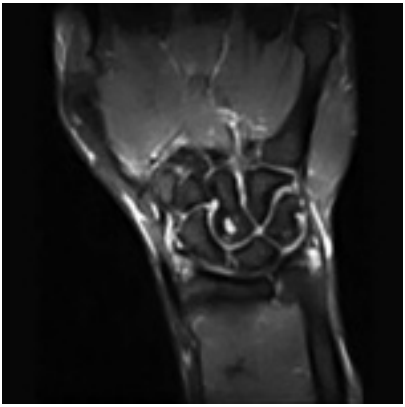
A



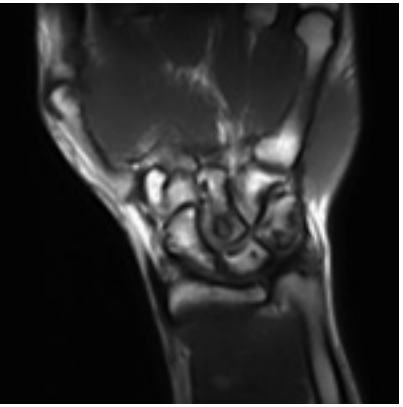
B



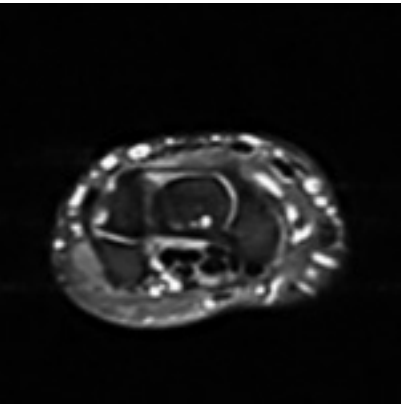
C



D



E



F

Рис. 3
Клинический случай
Пациент Д., 23 года, фехтование.
Диагноз: остеоартрит левого кистевого сустава 3 ст.
Асептический некроз головчатой, полулунной и трехгранных костей. Синовиит кистевого сустава. Теносиновит сухожилий сгибателей левой кисти.
Клинический протокол: Extracell-BMC + A-PRP № 3 через 2–3 недели в кистевой сустав и периартикулярно.
A, B, C — МРТ до курса терапии;
D, E, F — через 1,5 года после

- / Кожа пациента обрабатывается антисептиком.
- / Местные анестетики используются для осуществления доступа к тканям или в полость сустава. При возможности проведения проводниковой анестезии ей отдается предпочтение перед локальным обезболиванием.
- / Инъекция проводится по предварительной разметке и под контролем ультразвука с фиксацией изображений для использования в отчетной документации.
- / По окончании манипуляции проводится наложение асептической повязки на место вкола.

МЕРОПРИЯТИЯ БЛИЖАЙШЕГО ПОСТИНЪЕКЦИОННОГО ПЕРИОДА

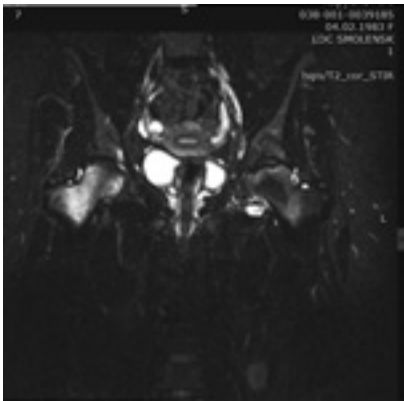
- / Пациенты должны быть проинструктированы, как вести себя после процедуры, соблюдать меры предосторожности и иметь

- возможность контакта с врачом в случае наличия жалоб или осложнений.
- / Необходимо ограничить физические нагрузки, другие виды лечения, в том числе физиотерапевтическое, на срок 48 часов. Увеличение этого срока возможно в случае сохранения выраженного болевого синдрома.
- / Появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта —

- это нормальная реакция, для купирования которой можно использовать отпускаемые без рецепта обезболивающие препараты и лед. Однако пациенту следует связаться с врачом при значительном усилении болей или припухлости.
- / Рекомендуется использовать иммобилизацию в соответствии с локализацией манипуляции и задачами терапии.
- / В случае постинъекционного болевого синдрома необходимо использовать обезболивание, альтернативное НПВС: лед, ментолосодержащие мази и др. [37, 38].

МЕРОПРИЯТИЯ ОТДАЛЕННОГО ПОСТИНЪЕКЦИОННОГО ПЕРИОДА

- / Пациентам требуется динамическое наблюдение в течение 2–6 недель после процедуры для контроля над динамикой болевого



А

синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценки эффективности проведенного лечения и принятия решения о повторении курсов инъекционной терапии.

/ Считается оптимальным проведение обследования с помощью принятых шкал и опросников для объективизации клинических оценок и дополнительных методов обследования.

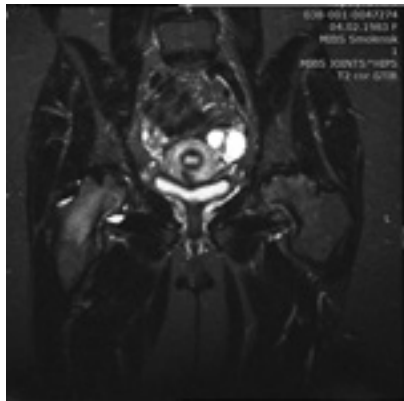
/ Решение о повторных курсах инъекций принимается по согласованию врача и пациента на основе полученного функционального результата.

БЕЗОПАСНОСТЬ PRP-ТЕРАПИИ

/ Манипуляции PRP-терапии требуют соблюдения универсальных мер асептики и антисептики и безопасны с точки зрения аутологичности препарата.

/ Инфекция: PRP антимикробна и эффективна против большинства классов бактерий, за исключением *Klebsiella*, *Enterococcus* и *Pseudomonas*. Стандартная дезинфекция кожи обязательна.

/ Официально зарегистрированные изделия медицинского назначения для получения PRP предусматривают использование инвентаря и пробирок, на которых должен стоять специальный четырехзначный номер регистрации продукта именно как изделия



В

Рис. 4
Клинический случай Пациентка А., 35 лет. Диагноз: двухсторонний первичный остеоартрит обоих тазобедренных суставов 3 ст. Асептический некроз головки бедра с обеих сторон. Синовит. Клинический протокол: ACP SVF + ACP № 3 через 2–3 недели в оба тазобедренных сустава. МРТ (T2 STIR) до манипуляции и через 6 месяцев после SVF

медицинского назначения (например, CE0123). Обычные пробы и шприцы, используемые, например, в диагностических целях, не подходят, хотя они и стерильны, но не прошли должную проверку на апиrogenность (всегда содержат остаточные эндотоксины), канцерогенность, токсичность, биосовместимость.

В литературе описаны возможные осложнения и последствия PRP-терапии: постинъекционная инфекция, локальное кровотечение, повреждение или контузия нерва, выраженный болевой синдром, отсутствие результата от проведенного лечения и даже потеря конечности и смерть как чрезвычайно редкое наблюдение, не связанное непосредственно с самой инъекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

PRP-терапия вошла в практику современной травматологии, ортопедии и спортивной медицины как метод биологического лече-

ния. Достижение положительного действия препаратов обогащенной тромбоцитами плазмы связано с реализацией скрытого потенциала биологически активных веществ конкретного пациента, учетом особенностей его состояния, воздействием внешних факторов, оптимизацией технологии получения препарата. Несмотря на трудности клинического консенсуса, Американской ассоциацией ортопедических хирургов PRP рекомендована для лечения травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата в качестве инъекционной технологии и как технология сопровождения ряда оперативных вмешательств. Важно соблюдать ряд условий, в том числе учет противопоказаний, оформление согласия пациента и отмена приема ряда препаратов, соблюдать техники манипуляции, которые помогают повысить эффективность лечения пациента.

Литература

1. Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions // Bull World Health Organ. 2003. No. 81. P. 646, 656.
2. Kellie K. Middleton, MPH, Victor Barro, MD, Bart Muller, MD, Satosha Terada, MD, and Freddie H. Fu, MD. Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries // Iowa Orthop J. 2012. No. 32. P. 150-163. PMID: PMC3565396.
3. Filardo G., Kon E., Di Martino A., et al: Platelet-rich-plasma versus hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: Study design and preliminary results of a randomized controlled trial // BMC Musculoskelet Disord. 2012. No. 13. P. 229.
4. Robert L. Parisien, MD David P. Trofa, MD Jesse Dashe, MD and Scott F.M. Duncan, MD, MPH, MBA, PRP: Does It Do Anything? <http://www.aaos.org/AAOSNow/2016/Feb/Cover/cover1/>
5. Barbara D. Boyan, PhD Zvi Schwartz, DMD, PhD Thomas E. Patterson, PhD and George Muschler, MD. Clinical use of platelet-rich plasma in orthopaedics. <http://www.aaos.org/aaosnow/2007/sep/research/research2/>
6. «PRP Therapy | Hair Loss Treatment». OC Hair Restoration. Orange County, California. Retrieved 5 July 2016.
7. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? // Implant Dent. 2001. No. 10 (4). P. 225-8.
8. Schär M.O., Diaz-Romero J., Kohl S.,

Zumstein M.A., Nesic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro // Clin Orthop Relat Res. 2015 May. No. 473 (5). P. 1635-43. doi: 10.1007/s11999-015-4192-2.

9. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). David M. Dohan Ehrenfest, Lars Rasmusson, Tomas Albrektsson Department of Biomaterials, Institute of Clinical Sciences, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Sweden DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
10. The History of Prolotherapy. Prolotherapy is an injection therapy that involves the stimulation and regeneration of tissue through the use of stimulant solutions. By Arden Andersen, DO. <http://www.practicalpainmanagement.com/treatments/complementary/prolotherapy/history-prolotherapy?page=0,1>
11. Rappl L.M., et al. Effect of platelet-rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration on wounds in persons with spinal cord injury // Int Wound J. 2011. No. 8. P. 187-195.
12. Weibrich G., et al. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration // Bone. 2004. No. 34. P. 665-671.
13. “PRP might exert positive effects on intestinal anastomotic healing in a dose-dependent manner up to a certain level, but adverse effects occur when it is highly concentrated.”
14. Yamaguchi R. Effects of Platelet-Rich Plasma on Intestinal Anastomotic Healing in Rats: PRP Concentration is a Key Factor // J Surg Res. 2012 Apr. No. 173 (2). P. 258-66.
15. Graziani F., et al. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts // Clin. Oral. Impl. Res. 2006. No. 17. P. 212-219.
16. Giusti L., D'Ascenzo S., Mancò A., Di Stefano G., Di Francesco M., Ruggetti A., Dai Mas A., Properzi G., Calvisi V., and Dolo V. Platelet Concentration in Platelet-Rich Plasma Affects Tenocyte Behavior In Vitro // Biome Research International. Vol. 2014. P. 12. Article ID 630870. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/630870>
17. Rappl L.M., et al. Effect of platelet-rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration on wounds in persons with spinal cord injury // Int Wound J. 2011. No. 8. P. 187-195.
18. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications // Am J Sports Med. 2009. Vol. 37. № 11. P. 2259-2272.
19. <https://www.prpprolotherapytampa.com/regenerative-injection-therapy-platelet-rich-plasma-prp-history-overview/>
20. <http://brighamcitypodiatrist.blogspot.ru/2012/02/new-age-of-prolotherapy.html>
21. Platelet-rich plasma evidence. Results by year graph, PubMed.gov, National Center for Biotechnology Information, U.S // National Library of Medicine, retrieved 23 March 2016.
22. <http://www.aaos.org/>
23. Kumar, et al. Pathologic basis of disease 7-th ed. Chapter 2. Copyright 2005. Saunders.
24. Tate K.S., Crane D. Platelet rich plasma grafts in musculoskeletal medicine // Journal of Prolotherapy. May 2010. No. 2 (2). P. 371-376.
25. Ting Yuan, Chang-Qing Zhang and James H.-C. Wang. Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP) Muscles Ligaments Tendons J. 2013 Jul-Sep. No. 3 (3). P. 139-149. Published online 2013 Aug 11. PMID: PMC3838322.
26. Isaac A. Rodriguez, Emily A. Gowney Kalaf, Gary L. Bowlin, Scott A. Sell. Platelet-Rich Plasma in Bone Regeneration: Engineering the Delivery for Improved Clinical Efficacy // Biomed Res Int. 2014. 2014: 392398. Published online 2014 June 23. doi: 10.1155/2014/392398. PMID: PMC4094865.
27. Engebretsen L., Steffen K., Alsousou J., Anitua E., Bachl N., Devilee R., Everts P., Hamilton B., Huard J., Jenoure P., Kelberine F., Kon E., Maffulli N., Matheson G., Mei-Dan O., Menetrey J., Philippon M., Randelli P., Schamasch P., Schwellnus M., Vernec A., Verrall G. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine // Br J Sports Med. 2010 Dec. No. 44 (15). P. 1072-81. doi: 10.1136/bjism.2010.079822.
28. «PRP Therapy | Hair Loss Treatment». OC Hair Restoration. Orange County, California. Retrieved 5 July 2016.
29. Is Platelet-Rich Plasma an Effective Healing Therapy? By Carina Storrs on December 18, 2009. <https://www.scientificamerican.com/article/platelet-rich-plasma-therapy-dennis-cardone-sports-medicine-injury/>
30. Dai, Wen-Li, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, Arthroscopy, Volume 33, Issue 3, P. 659-670.
31. Tendai Aswad Muchedzi, Simon B Roberts. A Systematic Review of the Effects of Platelet Rich Plasma on Outcomes for Patients With Knee Osteoarthritis and Following Total Knee Arthroplasty. Surgeon 2018 Aug. No. 16 (4). P. 250-258. doi: 10.1016/j.surge.2017.08.004. Epub 2017 Sep 22.
32. Miller L.E., Parrish W.R., Roides B., Bhattacharyya S. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials // BMJ Open Sport Exerc Med. 2017. No. 3 (1). e000237.

Published 2017 Nov 6. doi:10.1136/bmjsem-2017-000237.

33. Grassi A., Napoli F., Romandini I., Samuelsson K., Zaffagnini S., Candrian C., Filardo G. Is Platelet-Rich Plasma (PRP) Effective in the Treatment of Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis (Review) Sports Medicine. Vol. 48. Is. 4. 1 April 2018. P. 971-989.
34. Platelet-rich plasma treatment is popular for sports injuries, whether it works or not. Christie Aschwanden July 14, 2014. https://www.washingtonpost.com/national/health-science/platelet-rich-plasma-treatment-is-popular-for-sports-injuries-whether-it-works-or-not/2014/07/14/b6293b10-0607-11e4-a0dd-f2b22a257353_story.html
35. Kim Harmon, MD, Ron Hanson, MD, Jay Bowen, MD, Scott Greenberg, MD. Ed Magaziner, MD, James Vandenbosch, David Harshfield, MD, Brian Shiple, MD, David Audley. Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. Presented by The International Cellular Medical Society. DRAFT Version 1.0. <http://dcareusa.com/>
36. Mikel Sanchez, Jorge Guadilla, Nicolas Fiz and Isabel Andia. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip // Rheumatology. 2012. No. 51. P. 144, 150. doi:10.1093/rheumatology/ker303, Advance Access publication 10 November 2011.
37. McNabb J.W. Knee-lateral suprapatellar approach. In: A Practical Guide to Joint & Soft Tissue Injection & Aspiration. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. P. 85-93.
38. Waddell D.D. The tolerability of viscosupplementation: low incidence and clinical management of local adverse events // Curr Med Res Opin. 2003. No. 19 (7). P. 575-580.



ПУТЬ К БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ ЕСТЬ!

Если мы не хотим начать делать из людей киборгов, вся травматология и ортопедия сложных случаев в ближайшем будущем будет основана на регенеративных и клеточных технологиях

*Если бы не было регенерации, не было бы жизни.
Если бы все регенерировало, не было бы смерти.
Все организмы существуют между этими двумя крайностями.*

Ричард Дж. Госс (Richard J. Goss)

**Заведующий
Лабораторией
соединительной ткани
с группой клинической
генетики ФГБУ НМИЦ
ТО им. Н. Н. Приорова
Ковалев Алексей
Вячеславович
о перспективах
использования
клеточных технологий
в травматологии и
ортопедии**

Прежде чем клеточные технологии войдут в повседневную практику врачей, они должны пройти длинный путь: от разработок биологов, медиков, инженеров до клинических испытаний. Они должны своевременно получать информационную, правовую и финансовую поддержку на конкурсной основе, если мы не хотим отстать в мировой гонке технологий в области биомедицины. Алексей Вячеславович Ковалев уверен, что только сочетание всех этих составляющих может привести к успеху.

— Алексей Вячеславович, вы много лет посвятили изучению клеточных технологий. Расскажите об истории развития этого направления в медицине.

— Клеточные технологии — составная часть регенеративной медицины и биомедицины в целом, новых, быстро развивающихся научных областей, которые объединяют усилия клеточных биологов, морфологов, генетиков, медицинских специалистов и дают надежду на эффективное лечение различных травм и заболеваний за счет активации регенерации или приживления замещающих тканеинженерных конструкций (биоискусственных органов) и восстановления нормальной структуры стареющих, поврежденных органов и тканей.

В современной научной литературе к клеточным технологиям относят всю совокупность методов работы с живыми клетками вне организма донора, тканевую



В клеточной терапии главные проблемы связаны с выбором источника клеточного материала

инженерию, производство клеточных продуктов, а также все способы клеточных трансплантаций и практического применения клеточного материала в биологии и медицине.

Первые клеточные линии человеческих клеток использовались для производства противовирусных вакцин, на них отработывались криозаморозка и криохранение, проводились генетические исследования, испытания лекарственных средств, разрабатывались методики эффективного наращивания клеточной биомассы. Одним из основоположников современной регенеративной медицины и клеточных технологий считают почетного профессора клеточной биологии Гарвардской медицинской школы (США) Ховарда Грина (Howard Green), который разработал способ выращивания в лабораторных условиях клеток эпидермиса для заживления обширных ран у тяжелообожженных пациентов, пласты эпителия были применены для трансплантации в далеком 1970 году, позволяя спасать ранее обреченных на мучительную смерть больных.

В клеточной терапии главные проблемы связаны с выбором источника клеточного материала, нужной стадии дифференцировки клеток, подготовки в достаточном количестве качественного клеточного материала, способного к приживлению в теле реципиента, крайне важно повышение эффективности способов клеточной трансплантации: что, куда, когда, в каком количестве и каким образом имплантировать клетки. Наиболее востребованы новейшие клеточные продукты для заболеваний, не имеющих эффективного лечения. Например, человеческий суставной хрящ обладает минимальной регенерационной способностью, соответственно, серьезное финансирование и десятилетия научных исследований позволили создать аутологичные клеточные продукты для его восстановления. Например: MACI® (аутологичные культивируемые хондроциты на свиной коллагеновой мембране) или chondrosphere/Spherox® — клеточные сфероиды — агрегаты из расширенных ex vivo аутологичных хондроцитов человека округлой формы и синтезированного ими внутри агрегата собственного внеклеточного матрикса.



Ковалев Алексей Вячеславович

кандидат медицинских наук

Заведующий Лабораторией соединительной ткани с группой клинической генетики ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова Минздрава России, участник проекта создания и обеспечения функционирования инновационного центра «Сколково».

В 1993 году закончил Ивановскую государственную медицинскую академию (ИвГМА) и субординатуру по хирургии.

В 1997 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Научно-исследовательском институте морфологии человека РАМН (Москва) по специальности 14.00.23 — гистология, цитология и эмбриология.

Повышал квалификацию по клеточным и регенеративным технологиям в НИИ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, ФГБУ ДПО ВУНМИЦ Минздрава России, Клиническом центре Национальных институтов здоровья (Bethesda, Maryland, USA), ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Санкт-Петербургском государственном университете, ФГБУ ЦГМА Управления делами Президента РФ, МГУ им. М. В. Ломоносова, ФГБУ ВЦГПХ Минздрава России, ряде зарубежных биотехнологических компаниях и др.

Член Международных обществ клеточной терапии (ISCT) и тканевой инженерии и регенерационной медицины (TERMIS), Американской ассоциации содействия развитию науки (AAAS), Международной ассоциации морфологов (MAM), Общества регенеративной медицины, Всероссийского общества биотехнологов им. Овчинникова.

Изобретатель и рационализатор.

— *Каких достижений на этом поприще добилась Россия?*

— В нашей стране есть достижения в этой области клеточной биологии. Унитарная теория кроветворения, представление о наличии стволовой кроветворной клетки и концепция стволовых клеток взрослого организма предложена и обоснована профессором гистологом Военно-медицинской академии А. А. Максимовым. Известна и широко используется схема кроветворения, предложенная И. Л. Чертковым и А. И. Воробьевым. Они внесли значительный вклад в изучение клоальности кроветворения, в частности, установили, что стволовые кроветворные клетки обладают высоким, но не безграничным пролиферативным потенциалом; эти клетки не бессмертны и не могут «самоподдерживаться».

А. Я. Фриденштейн и И. Л. Чертков обосновали, что в костном мозге существуют два вида совершенно независимых мультипотентных стволовых клеток: гемопоэтические стволовые клетки (предшественники всех типов клеток крови) и стромальные стволовые клетки (источник обновления и восстановления различных соединительных тканей, включая костную и хрящевую). Эти клетки постоянно присутствуют и циркулируют в кровотоке (в минимальных количествах). Исследования продемонстрировали, что среди клоногенных стромальных клеток-предшественников есть те, которые по своим потенциям претендуют на роль стволовых клеток стромальной ткани костного мозга, описаны физиологические характеристики мезенхимальных стволовых клеток и т. д.

В 1996 году в России была вручена первая Государственная премия «За новый метод лечения тяжелообожженных культивированными фибробластами». Позже, в ответ на всплеск интереса к клеточным технологиям за рубежом после выделения 5 «бессмертных» стабильных линий плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток из эмбриобласта Джеймсом Томсоном в 1998 году (открытие возможности культивирования эмбриональных стволовых клеток человека), в 2002 году была создана отраслевая программа РАМН «Новые клеточные технологии — медицине», руководителем которой стал академик РАМН Владимир Никитич Ярыгин. Был организован Научно-консультативный совет, включающий ведущих специалистов из учреждений РАН, РАМН, Минздравсоцразвития РФ и других ведомств. Надо сказать, что, несмотря на отсутствие финансирования и реальную эффективность программы (во многом благодаря ее участникам соответствующая тематика на государственном уровне была признана крайне важной и приоритетной, а биомедицинские клеточные технологии включены в перечень «критических технологий» — Указ Президента РФ № ПР-842 от 21.05.2006 г. и распоряжение Правительства РФ №

1243-Р от 25.08.2008 г.), программа подвергалась множественным нападкам и критике, в том числе со стороны медиков и биологов. Указывалось на ее наиболее уязвимое место — несовершенство юридической базы в области применения клеточных технологий. Надо отметить, что в таком случае аналогично в какой-то степени несовершенна юридическая база и большей части всей остальной медицинской помощи.

Тем не менее благодаря этой программе у нас в стране появились современные банки стволовых клеток человека, сформировался круг исследователей, работающих в этом направлении, научные общества, а также более 30 новых инновационных медицинских клеточных технологий, половина которых была разработана государственными научными и лечебными учреждениями.

— *В каких разработках в то время вы принимали непосредственное участие?*

— В 2005 году мы создали одну из первых в России лабораторию стволовых клеток, которая была оборудована в соответствии с имевшимися на тот момент представлениями о необходимом сертифицированном оборудовании и инженерном обеспечении лабораторных помещений, с учетом всех требуемых норм санитарно-противоэпидемического режима, штат был укомплектован специалистами с многолетним опытом работы с клеточными культурами из ведущих медицинских НИИ и университетов. Мы реализовали комплексный подход к планированию лаборатории. Помещения лаборатории с криобанком были в одном блоке с операционными, палатами интенсивной терапии, этажами ниже располагался стационар для оказания высокоспециализированной медицинской помощи. Клеточный материал не покидал чистую зону. Лаборатория вызвала интерес у зарубежных биотехнологических компаний, и мы часто принимали делегации ученых и бизнесменов, преимущественно из стран Юго-Восточной Азии.

Задачей лаборатории была организация забора и криохранения стволовых клеток костного мозга человека

В 2005 году мы реализовали комплексный подход к планированию лаборатории

для возможного, через десятилетия, аутологичного применения, в первую очередь для ревитализации либо при необходимости восстановления работы собственного костного мозга. Забор даже больших количеств костного мозга считается безопасной операцией для донора.

Был установлен факт существенного снижения количества стволовых клеток в костном мозге при старении у человека и млекопитающих в целом, и такая тактика сохранения собственных стволовых клеток могла быть полезна с развитием знаний о старении человека.

На первом этапе работа велась с высоко профессиональной командой Криоцентра. В дальнейшем, дооценив лабораторию самым современным оборудованием для криохранения биологических образцов, весь производственный процесс был локализован в нашей лаборатории. Надо сказать, что в развитых странах у некоторых категорий военных и ученых-ядерщиков костный мозг сохраняют для критических ситуаций, важность таких действий ни у кого не вызывает сомнений. Хотя надо отметить, что в СССР господствовала иная точка зрения: на основе собственных данных об особенностях аварийной острой лучевой болезни, считали, что трансплантация костного мозга в этих ситуациях бесполезна.

Время работы лаборатории совпало с бумом мезенхимальных стволовых клеток. На этот момент стали очевидными проблемы с внедрением в клиническую практику эмбриональных стволовых клеток человека. Надежды стали возлагаться на стволовые клетки взрослых организмов. Поиск нового источника, запаса уникальных «ремонтных» клеток внутри взрослого человека был очень востребованным, появлялась возможность изящного разрешения возникших этических и юридических противоречий, связанных с эмбриональными клетками, все работы по поиску считались новаторскими и обещающими огромные перспективы для регенеративных технологий. Популяция и так немногочисленных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга катастрофически уменьшалась с возрастом, и мы приняли решение хранить не только мононуклеары костного мозга, которые в большем количестве состояли из клеток гемопоэтической линии, но и эту не менее важную популяцию клеток, которые предварительно надо было размножить с помощью метода клеточных культур.

Одной из первых была моя работа по технологии культивирования адгезивных культур мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, которые имеют в том числе и остеогенные потенции (новая медицинская технология «Забор, культивирование и хранение аутологичных стволовых клеток» — рег. уд. ФС по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ

№ ФС-2006/139-У от 07.07.2006 г.). Многие зарубежные лаборатории и компании разрабатывали свои протоколы культивирования МСК, мы считали, что, поскольку советские российские профессора А. Я. Фреденштейн и Р. К. Чайлахян были пионерами работы с такими культурами, мы должны иметь собственную отечественную платформу для масштабного производства этого типа клеток. Это гетерогенная клеточная популяция, и свойства конечного клеточного продукта очень зависимы от особенностей культивирования. Каждому культуральщику с опытом работы с первичными клеточными культурами понятно, что надежное получение клеточных линий из извлеченных клеток от доноров разных возрастов далеко не самая простая задача, требующая высочайшей квалификации и зачастую новых технических решений.

Это как раз то, что было нужно и интересно ЦИТО, поскольку решался вопрос о строительстве нового научного корпуса, и директор института академик РАН Сергей Павлович Миронов хотел развития клеточных технологий в травматологии и ортопедии. Он организовал и обеспечил строительство научного корпуса, великолепнейшее, самое современное на тот момент оснащение лаборатории, включающее оборудование не только для работы с культурами живых клеток человека, но и для проведения морфологических, биологических исследований, в том числе лазерные и электронные микроскопы.

Руководитель лаборатории соединительной ткани группой клинической генетики и главный исполнитель проекта профессор Н. П. Омеляненко пригласил меня на должность старшего научного сотрудника для участия в создании современной клеточной лаборатории ЦИТО. С Николаем Петровичем мы уже были знакомы много лет, он выступал в качестве официального оппонента на защите моей кандидатской диссертации. — *В 2011 году в нашей стране фактически затормозилось развитие клеточных технологий?*

— Да, возник правовой вакуум и уныние среди исследователей. В период с 2004 года для российских ученых была возможность регистрировать разработки в области регенеративной медицины. После вступления в силу Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» понятие «медицинские технологии» было исключено из закона, их регистрация и лицензирование применения новых клеточных технологий прекратились и, соответственно, пропала возможность развития этого направления. — *Когда у российских ученых вновь появилась возможность вести разработки на официальной основе?*

— Спустя 5 лет, в 2016 году издали Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Я от Всероссийского общества биотехнологов им. Овчин-

никова принимал участие в заседаниях круглого стола «О совершенствовании законодательного обеспечения развития клеточных биомедицинских технологий в Российской Федерации» в Государственной думе РФ. Во многом этот закон напоминает закон «О лекарственных средствах», и для разработки биомедицинских клеточных продуктов требуется существенная финансовая поддержка. Однако в пункте 2 статьи 1 закон оговаривает, что национальные исследовательские центры, университеты и другие известные профильные учреждения решением этического комитета и ученого совета сами определяют, как развивать клеточные технологии и применять их в клинической практике. «Действие настоящего Федерального закона не распространяется на отношения, возникающие при обращении клеток и тканей человека в научных и образовательных целях».

Однако врач несет личную ответственность за здоровье пациента. Пока с 2016 по 2020 год по этому закону в России не зарегистрировано ни одного биомедицинского клеточного продукта.

Но 180-ФЗ регулирует только процессы с клеточными культурами и манипулируемыми клетками — в тех случаях, если мы делаем генетическое редактирование, вносим гены, переводим в культуру, придаем им какие-то новые свойства. А если нам нужно работать с минимально манипулируемыми клетками, клетками костного мозга, жировой ткани — такого закона, регламентирующего действия с этими клеточными продуктами, вообще еще нет в России.

— *Какие темы в настоящее время у вас в разработке?*

— Мы исследуем разные клеточные линии, выделенные из соединительнотканной ткани, при 2D и 3D условиях культивирования. Особый интерес — к клеткам костеобразующего слоя надкостницы и хондрогенного слоя надхрящницы.

Надкостница и надхрящница — это анатомические структуры, которые позволяют сформировать кость или хрящ внутри себя заново. Например, реберный хрящ, всю хрящевую ткань извлекли, оставили только надхрящницу. Что будет? Ребро полностью восстанавливается, вырастет регенерат — новый, идентичный удаленному, нормальный гиалиновый хрящ ребра. То же самое кость. Надкостницу, эпифизарные хрящи оставляем, извлекаем все ткани, зашиваем разрез на надкостнице, то есть основной части кости нет. Есть чехол — надкостница, есть сохранившие целостность эпифизарные хрящи. Что происходит? Кость полностью восстанавливается.

Существует мнение, что мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки не производят кость в условиях *in vivo*, то есть в живом организме. Это не совсем правильно. Если мы поместим эти клетки под

Надкостница и надхрящница — это анатомические структуры, которые позволяют сформировать кость или хрящ внутри себя заново

капсулу почки — там сформируется кость. А если эти клетки мы поместим в диффузную камеру и с ней вместе перенесем внутрь тела, то внутри камеры будет и кость, и хрящ, и соединительная ткань, в зависимости от конфигурации камеры и оттого, как там распределено парциальное напряжение кислорода в ней. Если поместим в мышцу, где парциальное напряжение кислорода выше, там костной ткани будет больше, под кожей — меньше и, соответственно, больше будет хряща и рыхлой соединительной ткани и так далее. Да, остеогенная потенция есть, но при внутривенных инфузиях или при локальном введении отдельных клеток в виде суспензии, например, подкожно эти клетки, конечно, не создают новую кость.

У нас была идея. Два костных отломка и сформированный в эксперименте дефект диафиза, превышающий критический размер. Мы смотрим на рентгенограмме — там «пустота», ничего рентгеноконтрастного нет. Если мы оцениваем гистологический препарат — окрашенный срез этой самой ткани на месте дефекта, то там все заполнено регенератом, весь дефект густо пророс новыми регенерировавшими сосудами, но эти сосуды временны, постепенно редуцируются, и та грануляционная ткань, к сожалению, превращается только в соединительнотканый рубец. Кость — это уникальный орган, повреждение (перелом) которого не ведет к образованию рубца. Поэтому любой перелом при правильном лечении заживает с восстановлением структурной целостности кости, и при оптимальных условиях заживления даже найти место бывшего перелома невозможно. Но я хочу акцентировать внимание вот на чем: для того чтобы возникла нормальная кость, костный регенерат должен пройти целый ряд стадий, отличных друг от друга по структуре и свойствам, образуемых последовательно, чтобы преобразоваться

через эти атипичные регенераты за счет ремоделирования в кость, неотличимую от интактной. Это очень большая и энергозатратная работа всего организма. Мы с профессором Николаем Петровичем Омеляненко пробовали трансплантировать аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, чтобы запустить остеогенез внутри грануляционной ткани. К сожалению, ничего не получилось. Но потом удалось обнаружить, что при многократных клеточных трансплантациях в область костного дефекта у молодых кроликов, вероятно, благодаря трофическим факторам, секретированными этими клетками, на концах отломков не образуются куполообразные выросты костных регенератов, которые растут навстречу друг другу и объединяются между собой в точке соприкосновения. Запускается процесс репаративного ремоделирования, который шел до восстановления анатомической целостности кости. Это интересное наблюдение, требующее более тщательного гистологического анализа, и, возможно, удачная демонстрация того, как такие клетки могут быть использованы для стимулирования формирования костей и их ремонта. Для многократных клеточных трансплантаций нами разработан ряд специальных устройств. Надо отметить, что еще в 2010 году Арнольд Каплан, которого иногда называют «отцом мезенхимальных стволовых клеток», предложил заменить термин «мезенхимальные стволовые клетки» (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки) на новый термин — «лекарственные сигнальные клетки» (Medicinal signalling cells, MSC), своеобразные живые микроаптеки, генерирующие «лекарства» в организме реципиента после их трансплантации. Каплан считает, что хотя MSC подвергаются остеогенной дифференцировке вне организма — в культуре клеток, но эти клетки не превращаются в скелетные ткани *in vivo*. Однако

Мы планируем начать большой проект по разработке клеточной технологии восстановления межпозвоночных дисков

многочисленные исследования убедительно доказывают, что MSC проявляют терапевтическую эффективность при введении в организм, что свидетельствует о том, что они обладают полезной паракринной, в этом контексте — «лекарствопроизводящей», способностью. Для нас крайне важен вывод, что мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга могут создавать регенеративную среду, секретлируя биоактивные молекулы и регулируя местный иммунный ответ. Контролируемая локальная среда, благоприятная для проявления регенерационной способности, — основная результирующая составляющая механизма действия наших устройств — регенеративных. Конечно, мы планируем использовать знания о секретах этих клеток в нашей дальнейшей работе. — *В перспективе какие темы станут основными в работе вашей лаборатории в ЦИТО?*

— Что касается клеток, то у нас три главных направления. Первое — это работа над созданием новых протоколов культивирования остеогенных и хондрогенных клеток, а также разработка новых биореакторов для повышения эффективности культивирования клеток. Мы запатентовали тканеинженерный биореактор, в котором клетки выращиваются в аэрозоле питательной среды. Это достаточно сложное устройство, которое мы уже существенно усовершенствовали в процессе эксплуатации. Такой биореактор позволяет в том числе экспериментировать с поверхностями, к которым прикрепляются и на которых растут адгезивные культуры различных соединительнотканых клеток, пригодных для ремонта опорно-двигательного аппарата. Разрабатываем модификации этого биореактора для выращивания клеточных сфероидов. Убежден, что развитие метода клеточных и тканевых культур будет связано с таким способом доставки питательной среды для культивируемых клеток, а также с усовершенствованием строения микрорельефа и приближением некоторых характеристик субстрата подложки к тканеспецифическому матриксу.

В нашем арсенале остается технологическая платформа выращивания мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга и более чем 14-летний опыт их клинического применения.

Мы планируем начать большой проект по разработке клеточной технологии восстановления межпозвоночных дисков. Это сложное анатомическое фиброзно-хрящевое образование из кольцевидных соединительнотканых пластинок и студенистого ядра в центре, являющееся производным хорды, с набором специфических функций, и клеточные культуры стромальных клеток костного мозга будут использованы в первую очередь на этапе создания локально благоприятной для регенерации среды в центре

Если мы не научимся эффективно ремонтировать поврежденные органы — это будут делать другие. Нам просто необходимо научиться это делать не хуже конкурентов из стран — лидеров технологий, и это задача регенеративной медицины в целом

между телами двух соседних позвонков, что создаст окно возможностей для следующих этапов «ремонта». Второе направление нашей работы — «кость в пробирке». Мы разработали новые способы выращивания двух новых биоконструкций клеточных сфероидов, выращенных из клеток внутренних слоев: костеобразующего слоя — из надкостницы, хондрогенного слоя — из надхрящницы. В этих слоях сосредоточены камбиальные клетки, и их использование именно в составе клеточного агрегата позволяет усилить межклеточные взаимодействия, взаимодействие клеток с матриксом. Это несет целый ряд преимуществ: увеличение жизнеспособности клеток в составе таких сфероидов; клетки формируют среду, приближенную к *in vivo*; агрегат клеток позволяет достичь высокой клеточной емкости для реконструкции органов и тканей при трансплантации, большая биосовместимость, особенно при использовании как аутологичного материала; способность к механотрансдукции, высокая способность к биоинтеграции в живом организме и к направленной клеточной дифференцировке. Разработана новая конструкция клеточных агрегатов — в виде биоконструктсодержащего тканевого сфероида из стромальных клеток костного мозга, в центре

которого мы научились размещать ядро из костного матрикса либо гидроксиапатита с фосфатом кальция, других биосовместимых материалов-носителей. Клетки образуют вокруг ядра внеклеточный матрикс, окружая его своеобразным защитным чехлом из новообразованной ткани. Такая конструкция обеспечивает длительный контакт биоконструкта с клетками. Исследуются индукция остеогенеза в таких сфероидах и их регенерационный потенциал на органных культурах и животных моделях.

Третье направление — *in vivo* биореактор (нами создан модельный ряд биореакторов — регенератроны). Регенератрон — устройство, интегрированное с живым организмом, объединяющее систему для лечения ран или внутренних повреждений с тканеинженерным *in vivo* биореактором. Такое устройство позволяет управлять составом локальной тканевой среды в области восстановления, создать контролируемую среду для максимизации проявлений регенерационных способностей органов и тканей.

С помощью этих устройств мы планируем приступить к выращиванию ногтевой фаланги у взрослых пациентов с травматическим дефектом кончика пальца. Разработана оригинальная конструкция регенератрона для восстановления спинного мозга в эксперименте на животных сразу после травматических разрывов. Это большой научный проект, полученные предварительные данные позволяют нам надеяться на интереснейшую серию экспериментальных исследований регенерации центральной нервной системы.

Директор ЦИТО член-корреспондент РАН Николай Васильевич Загородний нас очень поддерживает, организует направления работы лаборатории, стремится связать с работой клинических отделений ЦИТО и спланировать клинические испытания. Он подчеркивает крайнюю важность клеточных технологий для развития травматологии и ортопедии. Считает это прорывным высокотехнологичным направлением.

Если мы не научимся эффективно ремонтировать поврежденные органы — это будут делать другие. Нам просто необходимо научиться это делать не хуже конкурентов из стран — лидеров технологий, и это задача регенеративной медицины в целом.

— *Выращивание кончиков пальцев у детей вошло в широкую практику?*

— Нет, таких пациентов мало, и до ЦИТО они, к сожалению, не доходят. На первом этапе люди с такими травмами обращаются в травмпункты. Мы в свое время обзвонили практически все травмпункты, чтобы этих пациентов направляли к нам. Мы абсолютно бесплатно восстанавливали кончики пальцев у детей до 12 лет на базе кафедры травматологии и ортопедии ИвГМА (технология лечения ран в жидкой среде раз-

рабатывалась мной в аспирантуре под руководством автора этого направления исследований профессора доктора биологических наук П. П. Иванищука). Причем я иногда платил свои собственные деньги, чтобы мало-обеспеченные люди могли добраться до нас и жить здесь в период лечения. За 10 лет нам не прислали ни одного пациента, ссылаясь на то, что это в общем-то мелочь — зашил и все.

Потом мне удалось усовершенствовать способ консервативного лечения таких травматических дефектов для взрослых. На палец надевается подобная же специальная камера — регенератрон с новыми питательными растворами. С таким устройством также нужно ходить, не снимая его, в течение 24 дней, а окончательно кончик пальца с ногтевой пластинкой вырастает в течение нескольких месяцев. К нам приезжали пациенты из-за рубежа: из Канады, из Чили, из других стран. Они ехали к нам, потому что это наша методика (один из зарубежных корреспондентов опубликовал небольшую заметку), и больше нигде в мире подобным образом этого не делают.

В свое время мы с коллегами на базе кафедры хирургии ИвГМА под руководством профессора Р. М. Евтихова лечили ожоговые травмы, характерные для пьющих людей, кода человек, не соображая, хватается рукой за что-нибудь горячее. Это, как правило, сильные ожоги кистей, руки грязные, у многих пациентов диабет, и кисть превращается в гниющий комок, которую нельзя ни согнуть ни разогнуть — только отрезать. Я заказал большие камеры из кварцевого стекла, в перестроенные 90-е годы прошлого века с деньгами вообще было плохо. И вот мы этих асоциальных личностей лечили. Мы боялись, что они эту драгоценную камеру будут бить, но пациенты вели себя очень спокойно, потому что при погружении руки в эту жидкость боль проходит. Сначала отходит вся грязь, и через 3-4 дня рука розовая, отек спадает, пальцы шевелятся. Пациент носит руку на подвязке с устройством максимум две недели — ни грубых рубцов, ни деформаций, выписываем человека довольного, с действующей кистью. По такому же принципу работы я создал экспериментальную установку потенциально полезную для отработки на животных новых подходов для спасения ожоговых больных. Для них есть специальные противопролежневые кровати, а я предложил лечить пациентов с обширными ожогами в жидкой среде. В эксперименте мы показали, что животное практически без кожи может некоторое время жить, погруженное частично в такое устройство: не развиваются необратимые каталитические процессы, полиорганная недостаточность умеренна, раны покрываются нежными грануляциями, и это позволяет применить биотехнологические методы лечения и восстановить кожный покров. Известно,

Самая главная проблема — это проблема качества и «пользовательских» свойств клеточного материала, его пригодности для приживления в организме реципиента: мы еще не научились получать «идеальные» клетки для клеточных трансплантаций в нужном количестве для травматологии и ортопедии

что есть определенный предел повреждения, превысив который организм ставит точку на своем существовании. Есть точка невозврата, необратимая кривая падения синтетических процессов в клетках. Мы погружаем в жидкую среду экспериментальное животное, что сложнее, чем человека. И крыса у нас первые 6 дней сидит в камере без жесткой фиксации, сама держится за бортик, она ест, она не раздражена, ждет и набирается сил. Когда пошла регенерация, что является почти чудом при таком объеме травмы, животное начинает вылезать. Приступить к конструированию установки для лечения людей мы не смогли. Ведущие наши комбустиологи не поддержали, по их мнению, слишком сложно и не нужно. Так этот регенератрон с 1999 года остался на стадии экспериментальной модели для крыс.

— *Какие ограничения существуют в регенеративной медицине на сегодняшний день?*

— Есть технические ограничения, есть юридические. Самая главная проблема — это проблема качества и «пользовательских» свойств клеточного материала, его пригодности для приживления в организме реципиента: мы еще не научились получать «идеальные» клетки для клеточных трансплантаций в нужном количестве для травматологии и ортопедии. Клетки в культуральных сосудах дедифференцируются, то есть теряют свою специализацию, изменяется экспрессия генов. Более того, они еще и адаптируются к среде культивирования, а эта среда существенно отличается от тканевой, отсутствует взаимодействие с межклеточным матриксом, что крайне важно для нормальной жизни клеток. Почему пошел бум мезенхимальных, соединительнотканых клеток? Природа позволяет культивировать эти клетки эффективно, потому что они взаимодействуют с подложкой, и это взаимодействие является одним из стимулов для их деления. Другими словами, если нам надо наращивать эпителий, то необходимо добавлять в питательную среду как минимум фактор роста эпителия либо выращивать культуру на фидерном слое клеток. Соответственно, с соединительноткаными клетками более просто — стекло либо пластик, которые имеют на своей поверхности слабый отрицательный заряд, и ксеногенная сыворотка со всем необходимым набором веществ. Если мы долго держим клетку в культуре, то она либо стареет, либо иммортализируется — приобретает бессмертие.

Первая линия бессмертных раковых человеческих клеток (заражена геномом вируса папилломы) клеточная культура — HeLa, которая впервые позволила наладить выпуск человеческого клеточного материала в промышленных масштабах. По некоторым подсчетам, этих клеток произведено в мире уже более 50 тонн. Сейчас их даже выделяют в отдельный биологический вид *Helacyton gartleri*, потому что они настолько модифицировались в лабораторных условиях за все эти годы, что приобрели уникальную живучесть, растут на тех средах, на которых другие клетки расти не могут, и каким-то невероятным образом заражают все соседствующие с ними культуры. У HeLa большая способность к распространению, сохранению и размножению за пределами возможного для культур обычных человеческих клеток, и количество хромосом другое, чем у человека — от 49 до 78.

Вторая проблема — плохие биоматериалы. Мы не имеем в достаточном количестве, например, сертифицированных молекул внеклеточного матрикса, недостаточно биофармацевтических средств, разрешенных к клиническому применению, например ци-

токинов. Часто вынуждены использовать ксеногенные материалы, которые не всегда одинаковы по составу и свойствам. Например, фетальная бычья сыворотка содержит более 1500 различных белковых молекул и 3000 метаболитов. Мы не знаем, что из этого разнообразия нужно обязательно, а от чего можно отказаться и так далее. Недостаточно специальных девайсов, связанных с производством и в целом с работой с живыми клетками. Слишком много ручной работы с персонафицированными клеточными линиями и т. д.

Третья проблема — проблема кровоснабжения и обеспечения собственной сосудистой сетью выращиваемых биоискусственных органов и тканеинженерных конструкций. Совершенно несостоятельно мнение, что млекопитающие, и человек в частности, неспособны к регенерации масштабной иерархической сосудистой сети. Это долгожданная мечта как в области тканевой инженерии, так и регенеративной медицины, но она реализуема. Каждый год, например, лоси отращивают рога — кости, покрытые шерстью, вес которых может достигать двух-трех десятков килограммов, а выросшие за несколько месяцев новые сосуды могут быть толщиной с детский палец.

Гигантские доброкачественные опухоли у человека, например при нейрофиброматозе, могут достигать массы, сопоставимой с массой тела хозяина опухоли, несомненно, там опухоль формирует собственную развитую атипичную, но полнокомпонентную сосудистую сеть.

— *Я правильно понимаю, что пока большая часть ваших методик в разработке, и в клинической практике они не применяются?*

— В практику мы ничего из клеточных технологий сейчас не внедряем. Наша лаборатория нуждается в необходимом обустройстве и дооснащении для работы с человеческим клеточным материалом, предназначенным для трансплантации и клинического применения. Хотя у нас есть опыт производства испытанного клеточного продукта, который может проявлять терапевтическую эффективность не только в травматологии и ортопедии, но при целом ряде заболеваний, включая клеточную терапию SARS-CoV-2.

Крупнейшая частная клиника «Мэйо» тратит на научные исследования более 500 млн долларов в год. В 2016 году они создали программу персонафицированной регенеративной медицины (The Regenerative Medicine Therapeutic Suites). Используют так называемые минимально манипулируемые клеточные продукты. Осуществляют инъекции концентрата аспирата костного мозга (BMAC), инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Занимаются выделением стромальной сосудистой фракции, микрофрагментацией жировой ткани и применением этих продуктов.

Мы придерживаемся всех самых передовых технологий. Мы знаем, чем занимаются наши зарубежные коллеги, что они делают хорошо, а что плохо, и знаем, что мы можем сделать лучше

Центр регенеративной медицины этой клиники предлагает лечение остеонекроза бедра, остеоартрита коленного сустава.

Мы это все научились производить лабораторно пару десятилетий назад, некоторые из модифицированных нами методик работы с таким материалом я давно и успешно использую в офтальмохирургии.

У нас все было невостребовано, более того, некоторые коллеги заносчиво косились: «Не шарлатаны ли вы случайно?»

— Многие хорошие специалисты в области клеточных технологий уезжали за границу. У вас, наверное, тоже была такая возможность? Почему вы ею не воспользовались?

— Был юношеский максимализм, казалось, что все зависит от человека, но я, конечно, ошибался. Хотя абсолютно согласен с Пироговым, что «Где господствует дух науки, там творится великое и малыми средствами».

Я продуктивно сотрудничаю с иностранными коллегами, живя в России. Например, я участвовал в создании лаборатории стволовых клеток человека в Африке, в Лагосе (Нигерия). Участвовал в работе ряда зарубежных клеточных лабораторий и биотехнологических компаний, выступаю с докладами в разных странах.

— Бытует мнение, что по клеточным технологиям мы серьезно отстали от Запада. Но, судя по вашим словам, это не совсем так?

— Отстали, но догонять по проторенному пути всегда легче. Формально все это отставание связано только с тем, что у нас практически не производится ничего своего для того, чтобы мы могли работать с клетками на необходимом уровне техники. Но самое главное — у

нас нет конкурентоспособного объема финансирования науки. Недостаточно коммуникаций, современной научной инфраструктуры и денег — вот и все проблемы. Например, в рамках нашей лаборатории мы придерживаемся всех самых передовых на сегодняшний день технологий. Мы знаем, чем занимаются наши зарубежные коллеги, что они делают хорошо, а что плохо, и знаем, что мы можем сделать лучше.

У нас в стране есть остатки научных школ в области регенерации, у нас неплохое образование, мы еще можем по Москве собрать специалистов экспертного класса для работы на мультифотонном лазерном микроскопе, на электронных сканирующих и трансмиссионных микроскопах. Я 6 лет руководил группой электронной микроскопии, и эту тему знаю хорошо.

У нас создано Общество регенеративной медицины, проводятся обучающие курсы по регенеративной медицине и клеточным технологиям. Я всю жизнь учусь, участвую в научных мероприятиях этого общества и состою еще в четырех международных обществах по этому направлению.

— Какое будущее вы видите за клеточными технологиями в медицине, и в частности в травматологии-ортопедии?

— Уровень исследований сейчас молекулярно-генетический, клеточный, мы живем в эру постгеномных технологий. В науке сейчас происходит четвертая промышленная революция и третья биореволюция в медицине. Правда, они проходят, к сожалению, без лидерства нашей страны.

За последние несколько сотен лет в травматологии и ортопедии остались те же самые проблемы: несращение переломов, ложные суставы, дефекты костей критических размеров, дегенеративно-дистрофические заболевания суставов. Мы по-прежнему далеки от выращивания утраченных конечностей и т. д.

Хотим мы этого или нет, вся травматология сложных случаев в ближайшем будущем будет основана на регенеративных и клеточных технологиях, если мы не хотим начать делать из людей киборгов. Это базис. Чем он хорош? Тем, что сам человек является источником клеток для своего «ремонта». У человека естественная регенеративная способность на органном уровне в целом выражена слабо, но, используя выращенные в лаборатории клетки, материалы-носители, используя наборы цитокинов, управляя локальной средой регенерации в специальных *in vivo* биореакторах и обеспечивая возможность микроманипуляций в этом пространстве, мы потенциально сможем решить любую ортопедическую проблему, к которой сейчас сложно подступиться.



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

22-24 октября 2020

Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»
с трансляцией в режиме реального времени

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского (отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов)
- ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор: ООО «Ай Си Эс»

УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ, РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА.
ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: WWW.CONGRESS-PH.RU

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Дерматовенерология: инновации и перспективы диагностики и терапии
- Микология: что нового для дерматовенерологов и дерматокосметологов
- Инфекции в дерматовенерологии
- Неврологические аспекты в дерматокосметологии и дерматовенерологии
- Возрастные изменения кожи, проблемы преждевременного старения кожи
- Дерматозы в детском и пожилом возрасте
- Наследственные заболевания в дерматологии
- Кожные проявления заболеваний обмена веществ
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Трихология
- Современные лазерные технологии
- Аппаратная косметология
- Инъекционные методики
- Реабилитация в косметологии
- Конкурс редких клинических случаев
- Семинар по дерматоонкологии
- Секционное заседание по генетике



БИОМИМЕТИКИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

НА ПИКЕ ТЕХНОЛОГИЙ



В. И. Севастьянов¹



Н. В. Перова²



Ю. Б. Басок¹



Е. А. Немец¹

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва

² АНО Институт медико-биологических исследований и технологий, Москва

Ключевые слова: биомиметик, внеклеточный матрикс, травматология, остеоартроз, регенерация, тканевая инженерия, биоимплантат, *Сферо@ГЕЛЬ*, гонартроз

Заболеваемость остеоартрозом в России занимает лидирующее место среди болезней суставов и наблюдается практически во всех возрастных группах [1]. Лечение дефектов суставного хряща представляет собой сложную ортопедическую проблему, так как регенерация гиалинового хряща крайне незначительна. В последнее десятилетие для восстановления структуры и функций необратимо поврежденных тканей опорно-двигательного аппарата в качестве альтернативы традиционным хирургическим методам лечения в клиническую практику внедряются технологии регенеративной медицины и тканевой инженерии. Особый интерес представляют искусственные биорезорбируемые гидрогелевые матриксы, полученные из компонентов природного внеклеточного матрикса.

Повреждения опорно-двигательного аппарата (ОДА) в результате травм и остеодегенеративных заболеваний часто приводят к ограничению подвижности и развитию хронического болевого синдрома, существенно снижая качество жизни, так как естественная способность тканей к регенерации с увеличением возраста пациента невелика.

Классические способы лечения травм и заболеваний ОДА основаны, главным образом, на реконструктивной хирургии хрящевой, костной и мышечной тканей, связок и сухожилий, в том числе в сочетании с протезированием поврежденных тканей и с медикаментозной терапией.

Среди патологий ОДА дегенеративные заболевания суставов приобретают все большую социально-медицинскую значимость, поскольку в обществе растет процент пожилых людей, а также людей с повышенной массой тела, которые рассматриваются как группа риска развития тяжелого поражения крупных суставов нижних конечностей. Заболеваемость остеоартрозом (ОА) в России занимает лидирующее место среди болезней суставов и наблюдается практически во всех возрастных группах [1]. Прогнозируют, что в ближайшее время встречаемость остеоартроза в популяции может достичь 57%.

Отсутствие кровоснабжения и низкий уровень метаболизма из-за малого количества клеток в единице объема ткани приводят к тому, что полноценная репаративная регенерация суставного хряща возможна

лишь при небольших по площади повреждениях [2]. Известен ряд хирургических методов [3–11] восстановления поврежденных хрящевых тканей суставов (табл.) [12]. Применение таких хирургических техник в лечении гиалинового хряща суставов (табл.), как стимуляция костного мозга, субхондральное просверливание кости, микропереломы и попытка закрытия дефекта надкостничными или перихондриальными трансплантатами, не всегда приводит к приемлемым результатам. Часто повторно образованная ткань состоит из волокнистого хряща, который не имеет в своем составе достаточного количества коллагена II типа [13]. Подобная ткань менее надежна, не такая прочная, гладкая и упругая, как гиалиновый хрящ, и для полноценного выполнения функций гиалинового хряща не подходит [14]. Несколько улучшило ситуацию применение аутохондротрансплантации.

Однако этот метод также не лишен недостатков. Во-первых, это травматичность самой процедуры получения хондроцитов, которая требует проведения у пациента биопсии здоровой хрящевой ткани, и, во-вторых, это сложность и трудоемкость получения достаточного количества хондроцитов, как любых дифференцированных клеток [15]. Альтернативным терапевтическим подходом может служить применение аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных/стволовых клеток (ММСК) для стимуляции восстановления дефектов хрящевой ткани [3]. ММСК способны дифференцироваться в различные типы клеток, включая остеобласты (костная ткань), хондроциты (хрящевая ткань) и адипоциты (жировая ткань). Актуальной остается разработка технологий, позволяющих прицельно доставлять жизнеспособные ММСК и другие виды клеток в патологический

очаг, удерживать их там и создавать им условия для нормального функционирования.

ТЕХНОЛОГИИ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

В последнее десятилетие для восстановления структуры и функций необратимо поврежденных тканей ОДА в клиническую практику внедряются технологии регенеративной медицины и тканевой инженерии, основанные на введении в очаг повреждения ОДА резорбируемых биоактивных матрицков различной природы (синонимы: скаффолды, носители, матрицы) или клеточно- или тканеинженерных конструкций, состоящих из таких матрицков, нагруженных стволовыми и/или тканеспецифическими клетками [12]. Существуют два основных под-хода к созданию и применению

Таблица

Хирургические методы восстановления поврежденных хрящевых тканей суставов

Методы	Особенности
Эндопротезирование	Наиболее часто используемая техника. Способ имеет такие недостатки, как ограниченный срок службы имплантата и многочисленные противопоказания (возраст и сопутствующие патологии)
Шейвинг	Основаны на стимуляции пролиферации мультипотентных мезенхимальных клеток — предшественников костного мозга субхондральной кости — для формирования волокнистого хряща, значительно уступающего гиалиновому по механическим свойствам
Абразивная хондропластика	
Операция создания «микропереломов»	
Туннелизация субхондральной кости	
Трансплантация надкостницы	Метод непосредственного замещения хряща. В этом случае волокнистый хрящ образуется только на переходах. Аллотрансплантация снижает приживаемость трансплантата, а аутоотрансплантация ограничивается недостатком материала и требует биопсии, повреждающей здоровый хрящ
Трансплантация костно-хрящевых аллотрансплантатов	
Мозаичная хондропластика	
Аутоотрансплантация хряща	Свойства созданной таким способом хрящевой ткани определяются многими параметрами, в том числе источником клеток, типом скаффолда для прикрепления клеток, методом посева клеток, составом культуральной среды, доступом питательных веществ, факторами дифференцировки и механической стимуляцией
Способы лечения с использованием технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины	



Рис. 1 Клеточно-инженерная конструкция для стимулирования регенерации поврежденной хрящевой ткани in situ и формирования («выращивания») тканеинженерной конструкции (тканевого эквивалента) in situ или в биореакторе [10]

клеточно- или тканеинженерных конструкций (КИК и ТИК, соответственно), относящихся к биомедицинским клеточным продуктам (БМКП), для лечения различных патологических состояний хрящевой ткани [10]. В обоих случаях для создания КИК клеточный компонент предварительно культивируют *in vitro* на трехмерном биорезорбируемом матриксе (рис. 1). Один из подходов — стимулирование регенерации поврежденного хряща путем введения *in situ* КИК хрящевой ткани, состоящей из биорезорбируемого матрикса, аутологичных хондроцитов (АХ) и/или стромальных/стволовых клеток, а также индукционной хондрогенной среды, содержащей необходимые сигнальные биомолекулы (рис. 1).

Второй подход заключается в формировании ТИК хряща (биоэквивалента хрящевой ткани) *in situ* или в биореакторе (рис. 1), обеспечивающей *in vitro* необходимые условия (микроокружение, ниша) для жизнедеятельности, дифференцировки и пролиферации для клеточной компоненты КИК хрящевой ткани. Полученную в биореакторе ТИК хрящевой ткани при необходимости моделируют с последующей имплантацией пациенту для полной или частичной замены поврежденного хряща. При стимулировании регенерации поврежденного хряща основная функция матрикса сводится к доставке и удержанию клеток в месте повреждения хряща, а также обеспечению клеткам условий для их жизнедеятельности в течение времени, достаточного для запуска процессов восстановления хрящевой ткани. При создании КИК хряща в биореакторе матрикс играет роль временного искусственного внеклеточного матрикса, обеспечивающего вместе с сигнальными биомолекулами не-

обходимые условия как для пролиферации и дифференцировки стволовых клеток, так и для синтеза дифференцированных клеток собственного внеклеточного матрикса (ВКМ). В обзоре [12] представлен детальный анализ состояния и перспектив исследований, направленных на разработку и экспериментально-клиническое применение клеточно- и тканеинженерных конструкций для восстановления поврежденного суставного хряща или полной его замены. К настоящему времени достигнуты определенные успехи в создании инъекционных КИК для стимулирования внутреннего регенераторного потенциала поврежденных тканей и органов (суставного хряща, печени, поджелудочной железы и др.) [16, 17]. Особый интерес представляют искусственные биорезорбируемые гидрогелевые матриксы, полученные из компонентов природного ВКМ. К ним относятся трехмерные одно-, двух- и многокомпонентные несшитые или сшитые

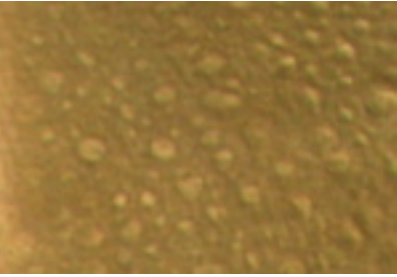
(структурированные) гидрогелевые материалы из коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты и другие так называемые биомиметики ВКМ, имитирующие в той или иной степени его состав [18]. Таким матриксом является отечественный биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ), который относится к классу многокомпонентных биополимерных гидрогелевых миметиков [19]. Гидрогелевые биополимерные миметики способны создать клеточным культурам близкое к ВКМ микроокружение, обеспечивая в качестве субстрата адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток с последующим синтезом специфического для каждой ткани ВКМ.

Патентованная технология получения инъекционного гетерогенного биополимерного гидрогеля [20] позволяет получать линейный ряд гидрогелевых биоимплантатов из ВКМ ксеногенной ткани, состоящих из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения и «несшитого» гидрогеля, содержащего практически все низко- и высокомолекулярные компоненты ВКМ [20–23].

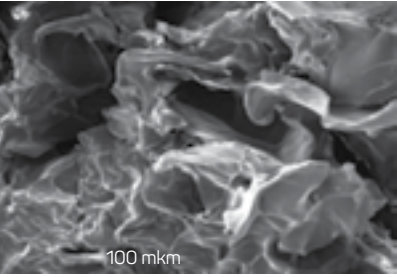
На рис. 2 представлены микро- и макрофотографии структуры БМКГ. При комнатной температуре БМКГ имеет вид прозрачного зернистого вязкого геля, состоящего из глобулоподобных частиц диаметром от 30–360 мкм, находящихся в гомогенном растворе менее «сшитого» коллагена. При визуализации гетерогенной компоненты БМКГ на атомном силовом микроскопе (АСМ-изображение) была обнаружена пористая структура микрочастиц с размером пор 2–4 мкм, что является позитивным свойством в процессах неоваскуляризации и неoinервации клеточно-инженерных конструкций на основе БМКГ (рис. 3).



А



В



С

Рис. 2
Инъекционная форма гидрогелевого миметика БМКГ [21]: А — общий вид БМКГ в шприце В — макроструктура БМКГ (оптическая микроскопия, x40) С — микроструктура БМКГ (сканирующая электронная микроскопия)

В серии работ была доказана эффективность использования БМКГ в качестве матрикса в биомедицинских клеточных продуктах для регенерации поврежденных суставного хряща, печени и поджелудочной железы [23]. На базе АО «БИОМИР сервис» (г. Краснознаменск) налажен выпуск трех видов БМКГ под торговым знаком *Сферо®ГЕЛЬ* («Композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо®ГЕЛЬ*», рег. уд. № ФСР 2012/13033 от 15.07.2015 г.), отличающихся размером микрочастиц

«сшитого» коллагена и вязкостью «несшитого» гидрогеля. Однако при всех своих неоспоримых преимуществах и доказанной эффективности даже многокомпонентные биомиметики не обладают тканеспецифическими свойствами, т. е. не способны избирательно поддерживать адгезию и пролиферацию клеток конкретной ткани. В последнее время наблюдается большой интерес к тканеспецифическим матриксам, изготовленным путем децеллюляризации, т. е. удаления клеток, их фрагментов и

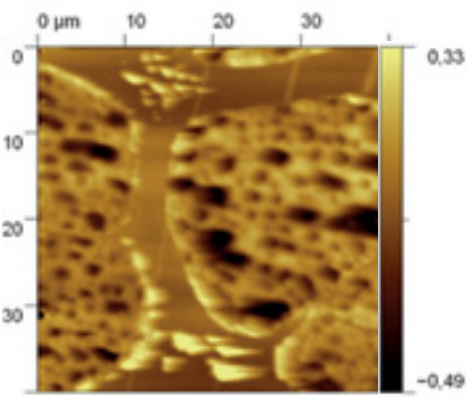


Рис. 3
АСМ-изображение гетерогенной компоненты БМКГ методом криоСЗМ (сканирующий зондовый микроскоп) после среза при температуре –80° С [22]

ядерного (генетического) материала из аллогенных или ксеногенных тканей с сохранением структурных, биохимических и биомеханических свойств природного ВКМ [24]. В отличие от гидрогелевых миметиков ВКМ, включая БМКГ, матриксы из децеллюляризованных тканей относятся к группе тканевых миметиков ВКМ, обладающих специфическими (относительно конкретной ткани или органа) свойствами, которые выражаются в сохранении как максимального состава ВКМ ткани, так и его архитектоники.

Децеллюляризация представляет собой процедуру обработки тканей, обеспечивающую разрушение клеток при максимальном сохранении внеклеточного матрикса, чьи белки, в отличие от клеток, несут незначительное количество антигенов, вызывающих иммуногенность, обеспечивая при этом для культивируемых клеток наиболее адекватное микроокружение [25]. Каркасные белки нативных матриксов интегративно содержат в своем составе остатки тканевых структур (гликопротеиды внеклеточного вещества, структурные белки межклеточных контактов и факторы прикрепления клеток), которые позволяют оптимизировать условия для пролонгированной жизнедеятельности прикрепившихся клеток. Заметим, что в качестве тканеспецифического матрикса целесообразно использовать микродисперсный матрикс, что позволяет обеспечить полноту удаления клеток и отмытки от поверхностно-активных веществ, облегчить рецеллюляризацию матрикса клетками за счет увеличения площади для заселения при сохранении объема и имплантировать клеточно-инженерную конструкцию инъекционным способом [26].

На сегодня известно применение децеллюляризации для формирования тканеспецифических матриксов из кровеносных сосудов, сердца или отдельных сердечных клапанов, хряща, печени, легких, жировой ткани, кожи, почек, сухожилий, нервов и поджелудочной железы ксеногенного происхождения [27, 28]. Для децеллюляризации применяется широкий спектр методов: обработка кислотами и щелочами [27, 28], циклическое замораживание и оттаивание [29], экспозиция в гипо- и гипертонических растворах [30, 31]. Наиболее эффективны методы децеллюляризации под действи-

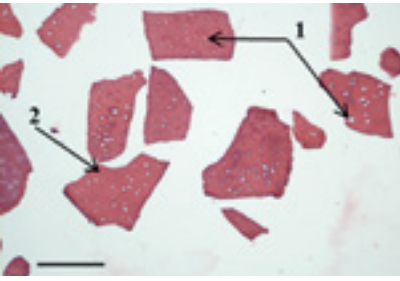
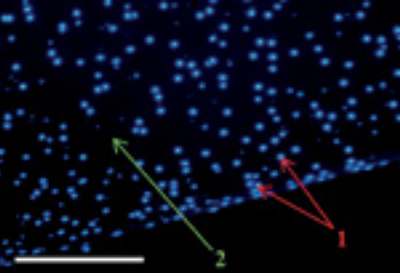
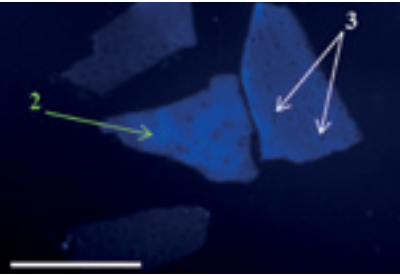


Рис. 4
Микродисперсный матрикс из децеллюляризованного суставного хряща свиньи (тканевой миметик ВКМ) [34]. Оптическая микроскопия. Окрашивание гематоксилином и эозином. Размер масштабной линейки 200 мкм. 1 — пустые лакуны (без клеток), 2 — ВКМ



А



В

Рис. 5
Нативный суставной хрящ свиньи (А) и микрочастицы суставного хряща свиньи после децеллюляризации (В). Окрашивание DAPI на наличие в ядрах клеток ДНК [34]. 1 — ядра клеток, 2 — ВКМ, 3 — пустые лакуны (без клеток и ДНК). Размер масштабной линейки 200 мкм

ем ионных, неионных и цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ (ПАВ), которые удаляют клеточный и ядерный материалы из ткани, растворяя клеточную мембрану, вызывают диссоциацию ДНК и белков [32, 33]. Недавно с использованием комплекса химических и физических способов обработки нами был разработан способ получения тканеспецифического микродисперсного матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи с сохранением морфофункциональных свойств ВКМ, обеспечивающий полное удаление из хрящевой ткани клеточных элементов при сохранении морфологии и состава ВКМ (рис. 4) [34]. Диапазон размеров полученных микродисперсных частиц хряща указывает на возможность их инъекционного введения (<250 мкм). Комбинация этапов, включающая 3 цикла замораживания/оттаивания (–196° С/37° С) с последующей обработкой растворами поверхностно-активных веществ (ПАВ) — додецилсульфата натрия и тритона X-100 и ДНКазой, — позволила добиться полного отсутствия недецеллюляризованных микрочастиц. Остаточное содержание ДНК составило 9,11±1,13 нг/мг ткани [34]. Полнота децеллюляризации также была подтверждена окрашиванием гистологических срезов флуоресцентным красителем DAPI. Как видно на рис. 5А, в исходном суставном хряще определялась характерная флуоресценция ядер. При этом в микрочастицах децеллюляризованного матрикса ДНК не визуализировали (рис. 5В). Заметим, при иммуногистохимическом окрашивании было установлено (см. рис. 6), что все, без исключения, микрочастицы равномерно окрашивались на коллаген II типа, основной тип коллагена суставного хряща (>90% от всего коллагена в суставном

хряще). Это свидетельствует о том, что предложенный протокол децеллюляризации суставного хряща [34] позволяет не только обеспечить высокую биосовместимость матрикса, в том числе отсутствие иммуногенности, но и сохранить основной белковый компонент ВКМ.

Можно предположить, что использование в КИК матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи, сохранившего тканевую специфичность за счет внеклеточных белков, которые интегративно содержат в своем составе остатки тканевых структур (гликопротеиды, структурные белки межклеточных контактов и пептидные последовательности для прикрепления клеток), позволит оптимизировать условия для пролонгированной жизнеспособности и функциональной эффективности клеточной компоненты КИК. Отметим, что микронизация децеллюляризованного матрикса предоставляет возможность его инъекционного введения, обеспечивает хорошие условия массообмена для клеточного метаболизма

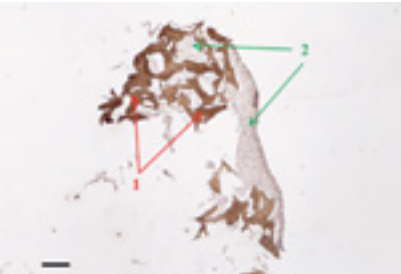


Рис. 6
Пролиферация мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека (ММСК ЖТч) на поверхности микрочастиц суставного хряща свиньи после децеллюляризации. Иммуногистохимическое окрашивание (коричневое) микрочастиц на коллаген II типа [34]. Размер масштабной линейки 200 мкм. 1 — микрочастицы децеллюляризованного хряща, 2 — клетки. Увеличение x100

Предложенный протокол децеллюляризации суставного хряща позволяет не только обеспечить высокую биосовместимость матрикса, в том числе отсутствие иммуногенности, но и сохранить основной белковый компонент ВКМ

и увеличивает площадь эффективной поверхности для адгезии и пролиферации клеток. Рассмотрим конкретные примеры функциональной активности клеточно-инженерных конструкций на основе БМКГ матрикса (гидрогелевого биомиметика ВКМ) и тканеспецифического микродисперсного из децеллюляризованного хряща свиньи (тканевого миметика ВКМ) для регенерации поврежденных тканей опорно-двигательного аппарата.

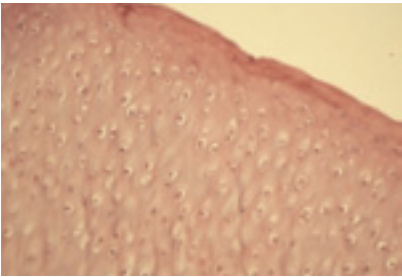
БИОМИМЕТИКИ В КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЯХ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННОГО СУСТАВНОГО ХРЯЩА

Регенеративная активность КИК хрящевой ткани на основе БМКГ и ММСК ЖТч была исследована на экспериментальной модели адьювантного артрита в переход в остеоартроз коленного сустава кролика [35]. В контроле при введении в сустав физиологического раствора наблюдали изъязвление и случивание поверхностной пластины, обеднение глубоких слоев

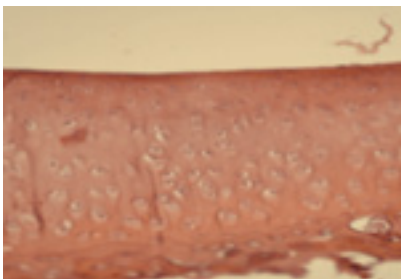
клетками, исчезновение колончатого строения, хаотичное расположение хрящевых клеток и очаговое разволокнение хрящевого матрикса (рис. 7В). На 60 сутки после введения в пораженный сустав только БМКГ в препаратах хряща морфологические различия по сравнению с гистологической картиной отрицательного контроля выражены слабо. Тем не менее можно отметить начало формирования колонок-столбиков и несколько более сохранным выглядит поверхностный слой, что свидетельствует о наличии биоактивных свойств БМКГ (рис. 7С). После введения на 60-е сутки в поврежденный сустав КИК хрящевой ткани в препаратах хряща обнаруживаются признаки частичного восстановления структуры хряща, выражающиеся в формировании хондроцитами колонок-столбиков в среднем слое, некотором оживлении поверхностного слоя (увеличение количества клеток), появлении изогенных групп хрящевых клеток в матриксе (рис. 7Д). Такая гистологическая картина свойственна структуре нативного гиалинового хряща (рис. 7А). Полученный результат свидетельствует об эф-



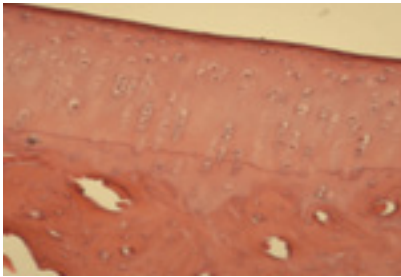
А



В



С



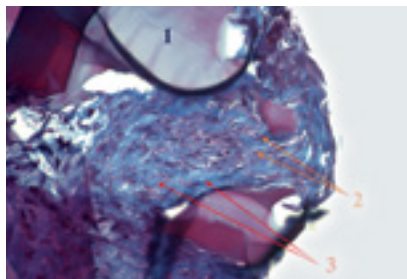
Д

фективности применения КИК хрящевой ткани для регенерации суставного хряща. Кроме того, была показана потенциальная возможность выращивания из КИК хрящевой ткани жизнеспособного и функционально активного тканевого эквивалента хряща. Как следует из рис. 1, существуют два способа: *in vitro* в биореакторе или в качестве биореактора использовать живой организм. Нами был выбран путь выращивания тканевого эквивалента (тканеинженерной конструкции) хрящевой ткани в биореакторе [36, 37].

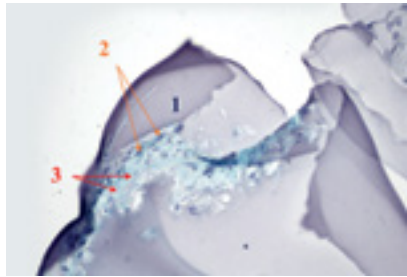
Через 14 суток инкубации в условиях потока в дифференцировочной среде STEMPRO®, в образце КИК хрящевой ткани на основе гидрогелевого миметика БМКГ и ММСК ЖТч наблюдали значительное нарастание клеточной массы с прогрессивным увеличением доли ВКМ, что свидетельствовало не только о пролиферативной, но и высокой функциональной активности клеток. Окрашивание образцов на соединительную ткань по методу Массона позволяло определить во внеклеточном матриксе не только наличие коллагена, но и выявляло структурную организацию матрикса:

Рис. 7
Гистологическая структура хряща сустава большой берцовой кости кролика в экспериментальной модели остеоартроза (ОА) на 120-е сутки от начала эксперимента [35]: А — нативный суставной хрящ; В — суставной хрящ через 90 суток после моделирования ОА (отрицательный контроль); С — суставной хрящ на 90-е сутки моделирования ОА и после 60-ти суток внутрисуставного введения матрикса БМКГ; Д — суставной хрящ на 90-е сутки после моделирования ОА и после 60-ти суток внутрисуставного введения КИК хрящевой ткани. Окрашка — гематоксилин и эозин. Увеличение x200

са: тонкие синие волокна формировали сеть, окружающую фибробластоподобные клетки (рис. 8А). Синие-зеленое окрашивание альциановым синим ВКМ свидетельствует о начале синтеза клетками гликозаминогликанов (рис. 8А, В) и начале формирования тканеинженерной конструкции ХТч (хрящевой ткани человека). Однако нам не удалось выявить наличие коллагена II типа в нарабатанном клетками ВКМ. Недавно проведенные исследования показали перспективность использования тканеспецифического микродисперсного матрикса из



А



В

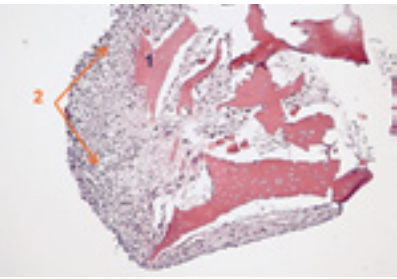
Рис. 8
Гистологическая структура КИК хрящевой ткани на основе гидрогелевого миметика БМКГ в хондрогенной дифференцировочной среде STEMPRO® в условиях потока на 14-е сутки культивирования [36, 37]: А — коллагеновые волокна в ВКМ. Окрашивание по методу Массона В — позитивное окрашивание ВКМ альциановым синим на гликозаминогликаны 1 — БМКГ; 2 — клетка; 3 — ВКМ. Увеличение x200

децеллюляризованного суставного хряща свиньи для формирования тканевого эквивалента хрящевой ткани [34]. На рис. 9 показана гистологическая картина КИК, состоящей из ММСК ЖТч, культивированных в хондрогенной среде в статических условиях на микрочастицах тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи. На 14-е сутки наблюдали высокую пролиферацию клеток, сопровождающуюся наработкой характерного для ткани ВКМ. Клетки образовывали многослойные тяжи и склеивали микро-

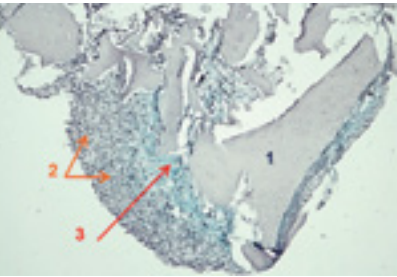
частицы децеллюляризованного хряща свиньи в единый конгломерат, что говорит о начале формирования тканевого эквивалента хрящевой ткани.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ МИМЕТИКОВ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Биоактивные свойства БМКГ позволили предложить использование его инъекционных форм при лечении гонартрозов [38]. В Федеральном научно-клиническом центре специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России было проведено российское проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое и рандомизированное исследование результатов внутрисуставного введения БМКГ (композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*@ГЕЛЬ, АО «БИОМИР сервис», Россия) 30 пациентам с первичным гонартрозом II и III стадий в составе комплексной терапии заболевания. Было достоверно установлено его положительное действие в течение не менее 3 месяцев наблюдений, которое выразилось в уменьшении боли и улучшении функциональной активности суставов при хорошей переносимости препарата [39]. Сравнительный анализ разных схем лечения первичного остеоартроза коленных суставов продемонстрировал лучшую по всем показателям эффективность комбинированного внутрисуставного введения биополимерного гетерогенного гидрогеля и препарата гиалуроновой кислоты (ГК). Длительность наблюдения составила 12 месяцев [40]. Пациентам с гонартрозом II–III стадий по Kellgren–Lawrence при применении схем только с гиалуронатом или только с БМКГ необходимо было их повторять каждые



А



В

Рис. 9
Хондрогенная дифференцировка ММСК ЖТч при культивировании (14 суток) на микрочастицах тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи [34]:
А — окрашивание гематоксилином и эозином
В — окрашивание альциановым синим на гликозаминогликаны
1 — тканеспецифический матрикс из децеллюляризованного суставного хряща свиньи;
2 — клетки; 3 — нарабатанный клетками ВКМ. Увеличение $\times 100$

5–6 месяцев, а при использовании комбинации этих препаратов — каждые 8–12 месяцев. Кроме того, при комбинированной схеме лечения ОА значительно снижалась потребность пациентов в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что сказывалось на уменьшении количества нежелательных явлений, вызванных приемом данных препаратов, и тем самым улучшало качество жизни больных. Исходя из имеющихся экспериментальных данных *in vitro* и *in vivo*, доказывающих стимулирующее влияние БМКГ на внутреннюю регенерацию поврежденных тканей и органов [10, 17, 21–23, 35], сле-

дует, что при введении в сустав пациента БМКГ инициирует и непосредственно участвует в процессах восстановления гиалинового хряща, синовиальной оболочки и связочного аппарата сустава. Положительное влияние БМКГ на процесс репарации поврежденных сухожилий, связок и мышц был установлен на экспериментальных моделях *in vivo* и клинической практике [41]. Так, хороший эффект был достигнут при лечении нестабильности в межфаланговом и пястно-фаланговом суставах в случаях разрыва коллатеральной связки сустава и восстановления движения в плечевом суставе при частичном повреждении надостной мышцы. У всех пациентов была отмечена положительная динамика в скорости заживления ран, времени восстановления функции конечности. Результаты подтверждены ультразвуковым исследованием, динамометрией, гониометрией и планиметрией. Эффективность применения композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*@ГЕЛЬ при различных травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата была подтверждена при лечении 160 пациентов в условиях поликлинического отделения с операционным блоком больницы Научного центра в Черноголовке РАН [41].

Возможность клинического применения имплантата *Сферо*@ГЕЛЬ из группы биоактивных гидрогелевых миметиков ВКМ для восстановления структурных и функциональных свойств костных тканей была продемонстрирована при лечении 19 пострадавших с посттравматическими дефектами диафиза бедренной и большеберцовой костей протяженностью в среднем $8,8 \pm 3,5$ см [42]. В основной группе (9 пациентов) остеосинтез отломков был выполнен последовательно аппаратами

наружной фиксации, а затем интрамедуллярным штифтом. Дефект костной ткани был замещен заполнением его гидрогелевым биомиметиком *Сферо*@ГЕЛЬ с губчатым аутотрансплантатом из крыла подвздошной кости. В контрольной группе (10 пациентов) лечение проводили методом костной аутопластики по Илизарову. Через 2 года дефект костной ткани замещен у всех пациентов обеих групп. Однако в основной группе физиологическая нагрузка на конечность была возможна в среднем через 7,6 месяца после операции, для чего потребовалось на 61% операций меньше в сравнении с контрольной группой. Также у пациентов основной группы осложнений лечения зарегистрировано на 29,2% меньше. Таким образом, сочетанное применение *Сферо*@ГЕЛЬ с губчатым аутотрансплантатом позволяет заместить протяженные дефекты бедренной и большеберцовой костей и улучшить функциональные результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, доказывающие стимулирующее влияние КИК хрящевой ткани с матриксом из биополимерного гидрогелевого миметика на физиологическую регенерацию поврежденного суставного хряща, демонстрируют перспективность применения таких БМКП в травматологии и ортопедии. Высокая способность тканеспецифического микродисперсного матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи (тканевого миметика ВКМ) поддерживать адгезию, пролиферации и дифференцировку ММСК ЖТч в хондрогенном направлении дают возможность перейти к разработке технологий формирования («выращивания») из КИК на основе тканеспецифического матрикса и аутологичных ММСК

тканевых эквивалентов хряща для реконструктивной и пластической хирургии. Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*, а также опыт клинического применения композиции *Сферо*@ГЕЛЬ показывают, что введение биоактивного многокомпонентного биополимерного гидрогеля в общую схему лечения оказывает положительное влияние на процессы восстановления поврежденных тканей опорно-двигательного аппарата (суставы, связки, сухожилия, мышцы и кости).

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М.: ГЭОТАР_Медиа. 2010. 720 с.
2. Mancuso P., Raman S., Glynn A., Barry F., Murphy J.M. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis: The Critical Role of the Cell Secretome / / Front Bioeng Biotechnol. 2019. No. 7. P. 9.
3. Fisher J.N., Tessaro I., Bertocco T., Peretti G.M., Mangiavini L. The Application of Stem Cells from Different Tissues to Cartilage Repair / / Stem Cells Int. 2017. 2017: 2761678.
4. Fu F.H., Soni A. ACI Versus Microfracture: The Debate Continues: Commentary on an article by Knutsen G., MD, PhD, et al. A Randomized Multicenter Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture: Long-Term Follow-up at 14 to 15 Years / / J Bone Joint Surg Am. 2016 Aug 17. No. 98 (16):e69.
5. Ullah M., Hamouda H., Stich S., Sittinger M., Ringe J. A reliable protocol for the isolation of viable, chondrogenically differentiated human mesenchymal stem cells from high-density pellet cultures / / Biores Open Access. 2012. No. 1 (6). P. 297-305.
6. Fickert S., Gerwien P., Helmert B., Schattenberg T., Weckbach S., Kaszkin-Bettag M., Lehmann L. One-Year Clinical and Radiological Results of a Prospective, Investigator-Initiated Trial Examining a Novel, Purely Autologous 3-Dimensional Autologous Chondrocyte Transplantation Product in the Knee / / Cartilage. 2012. No. 3 (1). P. 27-42.
7. Caddeo S., Boffito M., Sartori S. Tissue Engineering Approaches in the Design of Healthy and Pathological *In Vitro* Tissue Models / / Front Bioeng Biotechnol. 2017 Jul 26. No. 5. P. 40.
8. Goldberg A., Mitchell K., Soans J., Kim L., Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: a systematic review / / J Orthop Surg Res. 2017 Mar 9. No. 12 (1). P. 39.

9. Wylie J.D., Hartley M.K., Kapron A.L., Aoki S.K., Maak T.G. What is the effect of matrices on cartilage repair? / / Clin Orthop Relat Res. 2015. No. 473 (5). P. 1673-1682.
10. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины / / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. № 16 (3). С. 93-108.
11. Xia C., Mei S., Gu C., Zheng L., Fang C., Shi Y., Wu K., Lu T., Jin Y., Lin X., Chen P. Decellularized cartilage as a prospective scaffold for cartilage repair / / Mater Sci Eng C, Mater Biol Appl. 2019. No. 101. P. 588-595.
12. Басок Ю.Б., Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины в лечении дефектов хрящевой ткани суставов / / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. № XVIII (4). С. 102-122.
13. Rosa D., DiDonato S.L., Balato G., D'Addona A., Smeraglia F., Correria G., DiVico G. How to Manage a Failed Cartilage Repair: A Systematic Literature Review / / Joints. 2017. No. 5 (2). P. 93-106.
14. Baugé C., Boumédiène K. Use of Adult Stem Cells for Cartilage Tissue Engineering: Current Status and Future Developments / / Stem Cells Int. 2015. 2015: 438026.
15. Bernhard J.C., Vunjak-Novakovic G. Should we use cells, biomaterials, or tissue engineering for cartilage regeneration? / / StemCellResTher. 2016 Apr 18. No. 7 (1). P. 56.
16. Биосовместимые материалы (учебное пособие) под ред. Севастьянова В.И., Кирпичникова М.П. М.: МИА. 2011. 544 с.
17. Трансплантология и искусственные органы под ред. Готье С.Б. М.: «Лаборатория знаний». 2018. 319 с.
18. Perale G., Hilborn J. Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications: From Fundamentals to Translational Medicine. Eds / / London, Elsevier Ltd. 2017. 601 p.
19. Fisher S.A., Tam R.Y., Shoichet M.S. Tissue mimetics: engineered hydrogel matrices provide biomimetic environments for cell growth / / Tissue Engineering. 2014. Part A. V. 20 (5, 6). P. 895-898.
20. Севастьянов В.И., Перова Н.В. Инъекционный гетерогенный биополимерный гидрогель для заместительной и регенеративной хирургии и способ его получения. Патент РФ № 2433828 (2010).
21. Севастьянов В.И., Перова Н.В. Биополимерный гетерогенный гидрогель *Сферо*@ГЕЛЬ — инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины / / Практическая медицина. 2014. № 8 (84). С. 120-126.
22. Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине / / Вестник трансплантологии и искусственных

- органов. 2015. № 17 (2). С. 127-130.
23. Севастьянов В.И., Шагидулин М.Ю., Скалецкий Н.Н., Перова Н.В., Довжик И.А., Готье С.В. Глава 3.6. Доклинические исследования безопасности и эффективности БМКП для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы в книге «Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов» под ред. акад. Ткачука В.А. М.: МГУ. 2017.
 24. Xia C., Mei S., Gu C., Zheng L., Fang C., Shi Y., Wu K., Lu T., Jin Y., Lin X., Chen P. Decellularized cartilage as a prospective scaffold for cartilage repair // Mater SciEng C Mater Biol Appl. 2019. No. 101. P. 588-595.
 25. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes // Biomaterials. 2011. No. 32 (12). P. 3233-3243.
 26. Gilbert T.W., Stolz D.B., Biancanello F., Simmons-Byrd A., Badylak S.F. Production and characterization of ECM powder: implications for tissue engineering applications // Biomaterials. 2005. No. 26 (12). P. 1431-1435.
 27. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes // Biomaterials. 2011. No. 32 (12). P. 3233-3243.
 28. Shirakigawa N., Ijima H., Takei T. Decellularized Tissue Engineering, Advances in Biomaterials for Biomedical Applications // J Biosci Bioeng. 2012. Vol. 114. No. 4. P. 546-551.
 29. Gilpin A., Yong Y. Decellularization strategies for regenerative medicine: from processing techniques to applications // Hindawi BioMed Research International. 2017. Vol. 2017. 13 p. Article ID 9831534 <https://doi.org/10.1155/2017/9831534>
 30. Cox B., Emiki A. Tissue subcellular fractionation and protein extraction for use in mass spectrometry-based proteomics // Nat. Protoc. 2006. Vol. 1. No. 4. P. 1872-1878.
 31. Xu C.C., Chan R.W., Tirunagari N. A biodegradable, acellular xenogeneic scaffold for regenerative medicine: Factors that influence the host response // Tissue Eng. 2007. Vol. 13. P. 551-566.
 32. Shirakigawa N., Ijima H. Decellularized Tissue Engineering, Advances in Biomaterials for Biomedical Applications // Advanced Structured Materials. 2017. Vol. 66. P. 185-226.
 33. Wang Z., Li Z., Wu B., Liu Y., Wu W. Cartilaginous extracellular matrix derived from decellularized chondrocyte sheets for the reconstruction of osteochondral defects in rabbits // Acta Biomater. 2018. Vol. 81. P. 129-145.
 34. Басок Ю.Б., Кириллова А.Д., Григорьев А.М., Кирсанова Л.А., Немец Е.А., Севастьянов В.И.

- Получение микродисперсного тканеспецифического децеллюляризованного матрикса из суставного хряща свиньи // Перспективные материалы. 2020. № 5. С. 51-60; 38.
35. Севастьянов В.И., Духина Г.А., Григорьев А.М., Перова Н.В., Кирсанова Л.А., Скалецкий Н.Н., Ахаладзе Д.Г., Готье С.В. Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. № 17 (1). С. 86-96.
 36. Севастьянов В.И., Басок Ю.Б., Григорьев А.М., Кирсанова Л.А., Василец В.Н. Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани человека в проточном биореакторе // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2017. № 3. С. 178-183.
 37. Севастьянов В.И., Басок Ю.Б., Григорьев А.М., Кирсанова Л.А., Василец В.Н. Применение технологии тканевой инженерии для формирования хрящевой ткани человека в проточном биореакторе // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. № XIX (3). С. 81-92.
 38. Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов. Практическое пособие для врачей. М.: ООО Издательство Триада. 2012. С. 27.
 39. Сайковский Р.С., Савенкова Н.А., Аверьянов А.В. и др. Эффективность применения препарата *Сферогель* для лечения гонартроза // Клиническая практика. 2013. № 3. С. 4-10.
 40. Соловьева И.В., Шестерня Н., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Комбинированное применение биополимерного гетерогенного гидрогеля и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе (первый опыт) // Врач. 2016. № 1. С. 12-17.
 41. Соловьева И.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Возможности применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата // Современная медицина. 2016. № 2. С. 66-69.
 42. Крюков Е.В., Брижань Л.К., Хоминец В.В., Давыдов Д.В., Чирва Ю.В., Севастьянов В.И., Перова Н.В., Бабич М.И. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани // Гений ортопедии. 2019. № 25 (1). С. 49-57.



СФЕРО®гель

LHGT

MEDIUM

LONG

АКТИВНЫЕ БИОМИМЕТИКИ ДЛЯ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ



Свобода в движении!

ПОКАЗАНИЯ:

- Лечение остеоартроза (ОА) I-III ст. коленного, тазобедренного, локтевого, плечевого, голеностопного и других суставов;
- Механические повреждения сухожилий, мышц, связок в результате травм;
- Контрактуры любой локализации;
- Профилактика остеоартроза после оперативных вмешательств и у пациентов с повышенной физической активностью, в том числе у спортсменов;
- В комплексном лечении заболеваний верхних, нижних конечностей, спины, шеи.

СФЕРО® ГЕЛЬ

композиция гетерогенного имплантируемого геля для травматологии и ортопедии



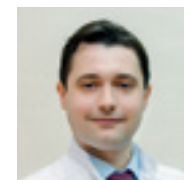
АО «БИОМИР сервис»
Россия, 143090, Московская обл., г. Краснознаменск
ул. Строителей, д. 10, корп. 1. Тел. +7 (495) 111-64-95
www.biomir.biz

РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ СПИННОГО МОЗГА ПРИ ПОМОЩИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В КОМБИНАЦИИ С ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМ ПОЛЕМ

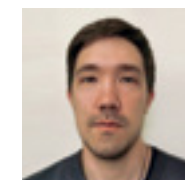
ИННОВАЦИИ



С. В. Колесов



М. Л. Сажнев



А. А. Пантелеев

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, Москва

Ключевые слова: повреждение спинного мозга, магнитные наночастицы, регенерация ЦНС, электромагнитное поле

В настоящее время травма спинного мозга остается одной из наиболее значимых проблем в медицине, не имеющих эффективного решения. От последствий травм спинного мозга страдает до 2,5 млн людей в мире, в то время как каждый год новые травмы получают до 130 000 человек [1].

Цель нашего исследования заключалась в оценке влияния магнитных наночастиц на восстановление двигательных функций у животных с повреждением спинного мозга в условиях воздействия внешнего магнитного поля. В ходе исследования животным проводились пересечения спинного мозга разного объема с последующим добавлением суспензии магнитных наночастиц в область повреждения. Исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова.

В большинстве случаев повреждение спинного мозга приводит к инвалидизирующим осложнениям, в том числе к потере моторных функций и чувствительности, нарушению функций тазовых органов и дыхательных функций. Несмотря на значительный прогресс в реабилитационном лечении, необходимость в разработке методик, способствующих регенерации нервной ткани у пациентов с повреждениями спинного мозга, бесспорна.

В отличие от периферической нервной системы, способность нейронов зрелой центральной нервной системы (ЦНС) млекопитающих к регенерации крайне ограничена. Существенный рост аксонов нервных клеток спинного мозга после их пересечения наблюдается только на ранних стадиях развития [2, 3]. На более поздних стадиях «прорастанию» аксонов в области повреждения ЦНС препятствует формирование глиальной рубцовой ткани, которая выполняет функцию ограничения объема тканевого повреждения, предотвращая распространение воспаления и возможность инфекции. С другой стороны, результатом этого процесса является непреодолимый для регенерирующих аксонов барьер, который препятствует удлинению конусов роста аксонов как механически, так и химически [4, 5]. В течение последних нескольких лет множество экспериментальных исследований было направлено на изучение и стимуляцию механизмов регенерации нервной ткани ЦНС, большинство их

концентрировалось на клеточных и молекулярных терапевтических методиках [6–14]. Однако общепринятым остается тот факт, что, помимо биохимических сигналов, процесс удлинения конусов роста также подвержен влиянию механических стимулов [15–18]. Применение магнитных наночастиц дает возможность пространственной модуляции процесса роста аксонов без дополнительного повреждения окружающих тканей.

Магнитные наночастицы широко применяются в экспериментальных исследованиях новых методов лучевой диагностики, таргетной доставке препаратов, биоинженерных разработках [19–23]. Их малые размеры, высокая биосовместимость, возможность поверхностной модификации и способность взаимодействовать с внешним магнитным полем отвечают требованиям, необходимым для механической стимуляции роста аксонов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 72 взрослых (8–10 недель) самках лабораторных крыс подвида Wistar весом от 220 до 310 г. Животные были разделены на 6 групп, в зависимости от объема повреждения спинного мозга. В первых трех экспериментальных группах животным выполнялось 50%, 80% и 100% пересечение, соответственно (рис. 1), с последующим введением в область повреждения суспензии магнитных наночастиц (Fe₃O₄, 10–50 нм в диаметре) каждые вторые сутки в течение 4 недель. Животным в трех контрольных группах проводилось пересечение спинного мозга соответствующего объема, но не вводились магнитные наночастицы. Все животные в исследовании подвергались воздействию внешнего магнитного поля (постоянный ток, 3мТ) в течение 5 часов каждые вторые сутки на протяжении 4 недель.

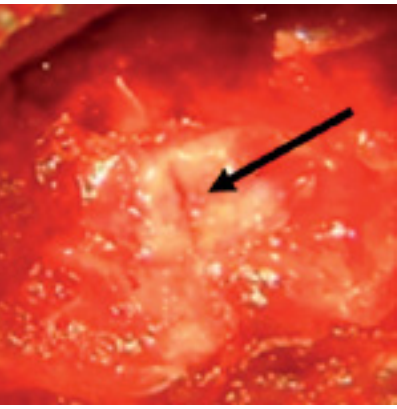


Рис. 1
Интраоперационная фотография нанесенного 50% пересечения спинного мозга крысы

Все оперативные вмешательства проводились двумя хирургами при помощи хирургического микроскопа под интраперитонеальной анестезией ксилазином (10 мг/кг) и кетамин (100 мг/кг). На уровне Th9–Th10 при помощи микрохирургических кусачек выполнялась ламинэктомия, за счет чего осуществлялся доступ к спинному мозгу. Пересечение спинного мозга необходимого объема производилось хирургическим лезвием толщиной 0,1 мм при помощи специально разработанного ограничителя, после чего в область повреждения устанавливался катетер, и рана

ушивалась послойно. Послеоперационный уход состоял в интраперитонеальной инъекции 5 мл раствора Рингера для предотвращения дегидратации и поддержания необходимой температуры тела. В течение первых трех дней после операции всем животным вводился гентамицин/цефазолин (20 мг/кг) для профилактики инфекционного процесса, и обеспечивались вода и корм в неограниченном количестве. При нарушениях мочеиспускания проводилась ручная экскурсия мочевого пузыря в целях профилактики инфекционных осложнений.

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Моторные функции задних конечностей экспериментальных животных оценивались визуально на первые сутки после операции и затем еженедельно в течение 4 недель. Оценка производилась путем слепого тестирования независимыми наблюдателями в соответствии с визуальной моторной шкалой BBB (Basso, Beattie, Bresnahan) [24]. Шкала BBB дает возможность объективной количественной оценки моторных функций при повреждении спинного

Магнитные наночастицы широко применяются в экспериментальных исследованиях новых методов лучевой диагностики, таргетной доставке препаратов, биоинженерных разработках

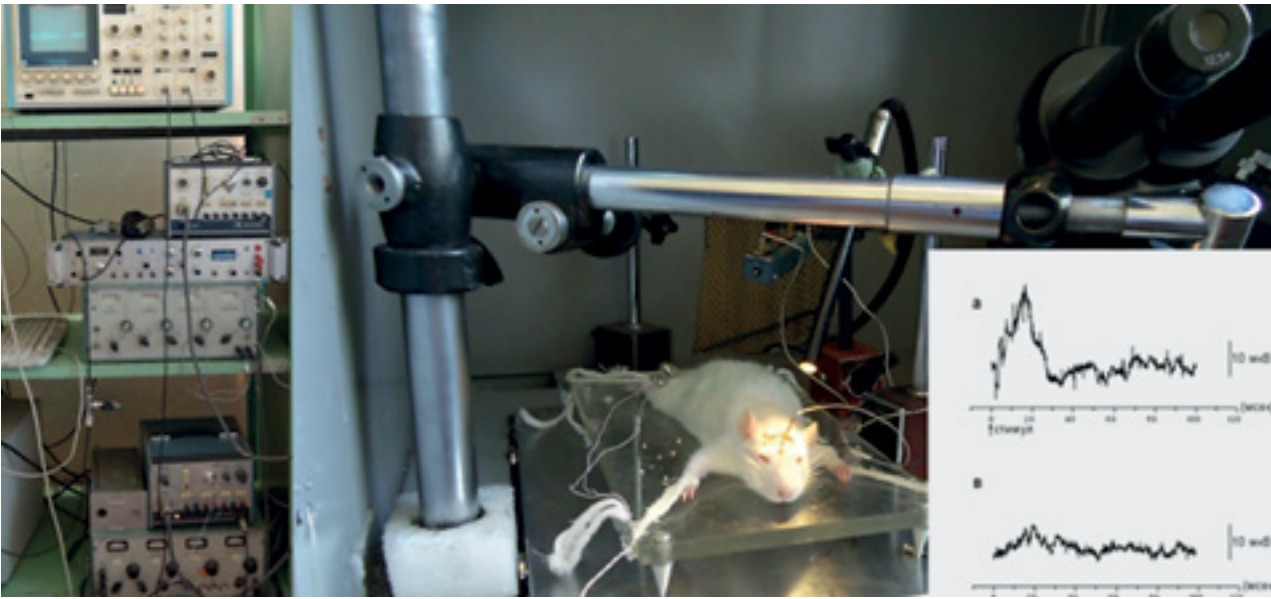


Рис. 2
Регистрация вызванных моторных потенциалов при транскраниальной стимуляции области моторной коры при помощи биполярных игольчатых электродов с целью оценки моторной функции экспериментальных животных

мозга и имеет диапазон от 0 (полное отсутствие движений) до 21 (нормальное координированное передвижение) балла. Количество баллов рассчитывается исходя из наличия движений в суставах, установки лап и стабильности передвижения. Раздел шкалы от 0 до 7 баллов характеризует движения в крупных суставах конечностей, от 8 до 13 баллов — характеризуется степень координации и характер установки лап животного, от 14 до 21 балла — характеризуется общая стабильность передвижения. Электрофизиологическая оценка функциональной целостности проводящих путей спинного мозга животных осуществлялась до операции для определения исходных значений, на первые сутки после операции и затем еженедельно в течение 4 недель. Применялась методика регистрации вызванных моторных потенциалов [25]. Регис-

страция проводилась в условиях анестезии с передних большеберцовых мышц задних конечностей при транскраниальной стимуляции области моторной коры при помощи биполярных игольчатых электродов (рис. 2). Продолжительность стимула составляла 0,2 мсек при силе 10 мА и частоте 10 Гц. Минимум три серии стимулов записывалось в течение 25 мсек. Регистрируемые данные были амплифицированы и оцифрованы. Амплитуда измерялась в мкВ.

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

По окончании 4-недельного периода животные были выведены из эксперимента путем интраперитонеального введения кетамина (70 мг/кг) и транскардиального введения холодного раствора Рингера. Затем также транскардиально вводился перфузионный раствор (4% раствор параформальдегида в фосфатном буфере). После извлечения позвоночного столба от Th7 по L3 проводилась пост-фиксация по стандартному протоколу. Блок с тканевым образцом, включающим участок повреждения спинного мозга, был порезан на криотоме.

Срезы, окрашенные по стандартной методике (H&E, Masson's trichrome), проанализировали под микроскопом при помощи специального программного обеспечения (Nikon Corporation, Japan).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ был выполнен при помощи программного пакета Statistical Package for Social Sciences 18,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Сравнение данных между группами животных производилось для каждого временного отрезка при помощи теста Kruskal–Wallis с последующим анализом при помощи U-критерия Mann–Whitney. Все данные выражались в виде средних значений ± стандартная ошибка среднего значения (SEM). Порог статистической значимости составлял p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выживаемость в послеоперационный период
Уровень выживаемости в течение суток после пересечения спинного мозга составил 85% (61 из 72 животных). К концу первой недели после операции выжило 51 из 72 животных (71%), все они остава-

лись в эксперименте до истечения 4 недель. Выживаемость среди животных с полным пересечением спинного мозга была ниже, чем в других группах, что, скорее всего, связано с самокалечением, инфекционными осложнениями и разрывом мочевого пузыря. Экспериментальные данные основывались на следующем количестве животных в каждой группе: 50% пересечение + МНЧ (магнитные наночастицы) — 10 (из 12); 80% пересечение + МНЧ — 11 (из 12); 100% пересечение + МНЧ — 7 (из 12); 50% пересечение контроль — 9 (из 12); 80% пересечение контроль — 8 (из 12); 100% пересечение контроль — 6 (из 12).

Поведенческая оценка результатов

Как ожидалось, во всех экспериментальных группах были отмечены крайне выраженные функциональные нарушения, выражающиеся в полной потере способности к произвольным движениям с сохранением минимальной подвижности задних конечностей у некоторых животных. Через день после хирур-

гического пересечения спинного мозга показатели функциональной шкалы BBB снизились до средних значений 1,1±0,8 балла, тогда как средние предоперационные значения по этой шкале составляли 21,0±0 баллов. Через сутки после операции статистически достоверных функциональных различий между экспериментальными группами отмечено не было. По истечении недели у животных в контрольных группах повышения показателей по функциональной шкале BBB не отмечалось, как и повышения амплитуды вызванного потенциала. В течение 4 недель после операции животные в контрольных группах не демонстрировали статистически значимых улучшений моторных функций по шкале BBB или амплитуды моторных вызванных потенциалов. Статистически значимых улучшений также не наблюдалось в экспериментальной группе с полным пересечением спинного мозга. Однако в группе с 50% пересечением спинного мозга наблюдалось улучшение в среднем на 4,3±1,4 балла (p<0,001) по шкале BBB через

4 недели после операции, с умеренными или выраженными движениями в двух или более суставах задних конечностей. В группе с 80% пересечением спинного мозга среднее увеличение показателей по шкале BBB через 4 недели составило 2,3±1,7 балла (p=0,061), что достаточно близко к порогу статистической значимости. Показатели моторной функции постепенно увеличивались в течение 4 недель с наиболее выраженными изменениями в течение второй недели исследования (рис. 3).

Оценка результатов электрофизиологическими методами

Так же, как и при оценке при помощи функциональной шкалы BBB, через сутки после хирургического вмешательства вызванные потенциалы демонстрировали значительное снижение во всех группах, причем у некоторых животных потенциалы вообще не регистрировались. Различия в амплитуде между группами в первые сутки после операции не были статистически значимыми (хотя средние значения амплитуды в группах с 50% пересечением были несколько выше) и составляли в среднем 4,7±1,4% от предоперационных значений амплитуды (в среднем 538,7±91,5 мкВ). Животные в контрольных группах и в группах с полным пересечением спинного мозга также не показали статистически достоверного увеличения амплитуды вызванных потенциалов в течение 4-недельного периода послеоперационных наблюдений. В группе с 50% пересечением было отмечено постепенное улучшение электрофизиологического ответа, и среднее значение амплитуды к концу периода исследования достигало 14,1±3,5% (p<0,001) от предоперационных значений. К концу этого периода статистически достоверное увеличение амплитуды (до

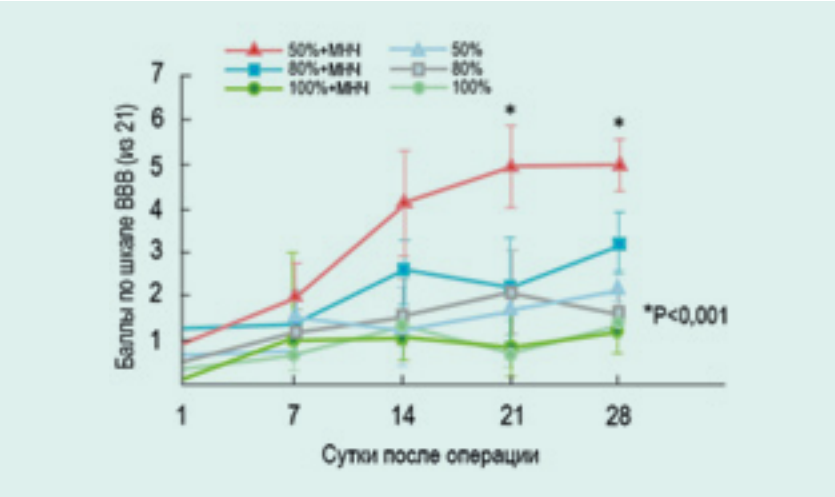


Рис. 3
Сравнение изменений моторной активности (в баллах по шкале BBB) в течение 4 недель (МНЧ — магнитные наночастицы)

5,0±3,0% от первоначальных значений; p<0,05) отмечено и в группе с 80% пересечением спинного мозга. В обоих случаях наиболее значимое увеличение амплитуды наблюдалось в течение второй недели наблюдений (рис. 4).

Гистопатологическая оценка результатов

Гистологический анализ области повреждения через 4 недели после хирургического воздействия не выявил значимых различий в плане геморрагии, некроза или клеточной инфильтрации (воспалительная реакция). Вместе с тем в экспериментальных группах отмечалось большее количество моторных нейронов и более толстые миелинизированные волокна (рис. 5). Измерения размера области дефекта показали, что в экспериментальной группе с 50% пересечением значения этого показателя были в среднем на 17,8±2,4% меньше (p<0,05). Хотя окрашивание трихромом по Masson выявило выраженную глиальную реакцию в области повреждения, содержание коллагена было существенно меньше в экспериментальных группах с 50% и 80% пересечением спинного мозга по сравнению с контрольными группами.

Применение магнитных наночастиц в сочетании с внешним магнитным полем приводит к улучшению темпов функционального восстановления при повреждениях спинного мозга у лабораторных животных

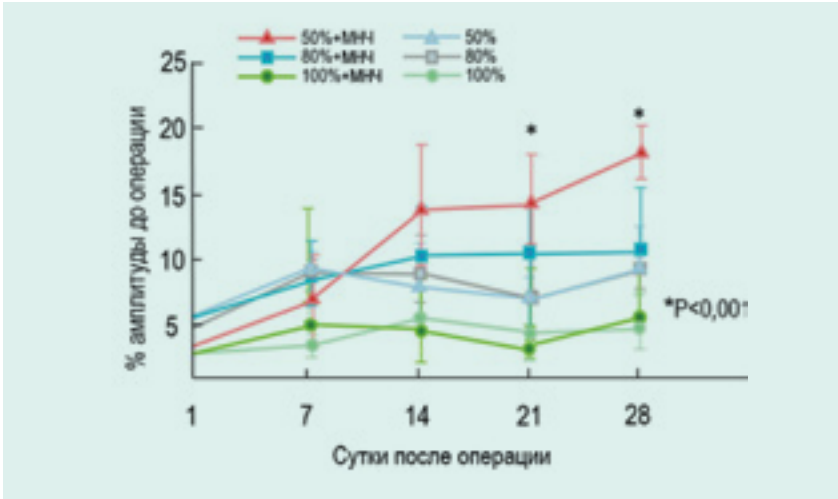


Рис. 4
Сравнение изменений амплитуды вызванных потенциалов в течение 4 недель

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное экспериментальное исследование демонстрирует, что применение магнитных наночастиц в сочетании с внешним магнитным полем приводит к улучшению темпов функционального восстановления при повреждениях спинного мозга у лабораторных животных. Была проведена объективная количественная оценка степени потери и восстановления функций у лабораторных крыс после экспери-

ментального пересечения спинного мозга. Полученные данные указывают на статистически значимое улучшение у животных, которым локально вводились магнитные наночастицы, и которые были подвергнуты воздействию магнитного поля в течение 4 недель. Общепризнанно, что центральная нервная система крайне ограничена в своей способности к регенерации, в связи с чем большая часть повреждений спинного мозга приводит к безвозвратной потере функций нижележащих отделов. Эти изменения обусловлены образованием глиального рубца, который выступает в качестве физического и химического барьера для роста аксонов. Гистопатологический анализ продемонстрировал обширные изменения в области разрезов, преимущественно в виде коллагенового перерождения тканей, которые выражено коррелировали с потерей функций задних конечностей. Несмотря на то что проведено большое количество исследований, направленных на предотвращение образования глиального рубца, и применение клеточных технологий с целью восстановления нейрональных клеток в области повреждения, только в последние годы начали уделять внимание ме-

тодикам механической модуляции роста аксонов. Главная цель данного подхода состоит в том, чтобы задать направление роста аксонов и стимулировать их удлинение в области повреждения. Совместное применение магнитных наночастиц и внешнего магнитного поля представляет собой безопасный неинвазивный подход к решению данной проблемы. Магнитные наночастицы практически не обладают цитотоксичностью и могут быть свободно интернализированы клетками различных тканей, что делает их наиболее подходящим объектом для исследований в этом направлении [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали, что вышеупомянутое комплексное воздействие на ткани спинного мозга оказывает положительный эффект на регенерацию нервных тканей спинного мозга в области повреждения, что подтверждается нейроэлектrofизиологическими, поведенческими и патогистологическими данными и говорит о вероятном формировании новых нейрональных связей. В настоящее время в отделении проводится дальнейшее in vitro исследование описанного механизма частичного функционального восстановления после пересечения спинного мозга на нейрональных клеточных культурах.

Литература

1. Thuret S., Moon L.F., Gage F.H. Therapeutic interventions after spinal cord injury // Nat Rev Neurosci. 2006. No. 7. P. 628-643.
2. Keirstead H., Pataky D., McGraw J., Steeves J. In vivo immunological suppression of spinal cord myelin development // Brain Res Bull. 1997. No. 4. P. 727-734.
3. Nicholls J., Saunders N. Regeneration of immature mammalian spinal cord after injury // Trends Neurosci. 1996. No. 19. P. 229-234.
4. Galtrey C.M., Fawcett J.W. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system // Brain Res. Rev. 2007. No. 54. P. 1-18.

5. Busch S.A., Silver J. The role of extracellular matrix in CNS regeneration // Curr. Opin. Neurobiol. 2007. No. 17. P. 120-127.
6. Plemel J.R., Yong V.W., Stirling D.P. Immune modulatory therapies for spinal cord injury — Past, present and future // Experimental Neurology. 2014. No. 258. P. 91-104.
7. Gensel J.C., Donnelly D.J., Popovich P.G. Spinal cord injury therapies in humans: an overview of current clinical trials and their potential effects on intrinsic CNS macrophages // Expert Opin. Ther. Targets. 2011. No. 15:4. P. 505-518.
8. Tetzlaff W., Okon E.B., Karimi-Abdolrezaee S., Hill C.E., Sparling J.S., Plemel J.R. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2010. No. 28:8. P. 1611-1682.
9. Cadotte D.W., Fehlings M.G. Spinal cord injury: a systematic review of current treatment options // Clin. Orthop. Relat. Res. 2011. No. 469:3. P. 732-741.
10. Gorrie C.A., Hayward I., Cameron N., Kailainathan G., Nandapalan N., Sutharsan R. Effects of human OEC-derived cell transplants in rodent spinal cord contusion injury // Brain Res. 2010. No. 1337. P. 8-20.
11. Agudo M., Woodhoo A., Webber D., Mirsky R., Jessen K.R., McMahon S.B. Schwann cell precursors transplanted into the injured spinal cord multiply, integrate and are permissive for axon growth // Glia. 2008. No. 56:12. P. 1263-1270.
12. Kim M. Regeneration of completely transected spinal cord using scaffold of poly (D, L-lactide-co-glycolide)/small intestinal submucosa seeded with rat bone marrow stem cells // Tissue Eng. Part A. 2011. No. 17. P. 2143-2152.
13. Park S.I., Lim J.Y., Jeong C.H., Kim S.M., Jun J.A., Jeun S.S. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy promotes functional recovery of contused rat spinal cord through enhancement of endogenous cell proliferation and oligogenesis // J. Biomed. Biotechnol. 2012. P. 362-473.
14. Franz S., Weidner N., Blesch A. Gene therapy approaches to enhancing plasticity and regeneration after spinal cord injury // Exp. Neurol. 2011. No. 235. P. 62-69.
15. Suter D.M., Miller K.E. The emerging role of forces in axonal elongation // Progr. Neurobiol. 2011. No. 94. P. 91-101.
16. Franze K. The mechanical control of nervous system development // Development. 2013. No. 140. P. 3069-3077.
17. Smith D.H. Stretch growth of integrated axon tracts: Extremes and exploitations // Prog Neurobiol. 2009 Nov. No. 89 (3). P. 231-239.
18. Heidemann S.R., Bray D. Tension-driven axon assembly: a possible mechanism // Front Cell Neurosci. 2015. No. 9. P. 316.
19. Santo V.E., Rodrigues M.T., Gomes M.E.

Contributions and future perspectives on the use of magnetic nanoparticles as diagnostic and therapeutic tools in the field of regenerative medicine // Expert Rev. Mol. Diagn. 2013. No. 13:6. P. 553-566.
20. Vanecek V., Zablotskii V., Forostyak S., Ruzicka J., Herynek V. Highly efficient magnetic targeting of mesenchymal stem cells in spinal cord injury // International Journal of Nanomedicine. 2012. No. 7. P. 3719-3730.
21. Bock N., Riminucci A., Dionigi C., Russo A. A novel route in bone tissue engineering: Magnetic biomimetic scaffolds // Acta Biomaterialia. 2010. No. 6. P. 786-796.
22. Huang H., Delikanli S., Zeng H., Ferkey D.M., Pralle A. Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles // Nature nanotechnology. 2010. No. 5. P. 602-606.
23. Pankhurst Q.A., Connolly J., Jones S.K., Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine // J Phys D-Appl Phys. 2003. No. 36. P. 167-81.
24. Basso D.M., Beattie M.S., Bresnahan J.C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats // J Neurotrauma. 1995. No. 12. P. 1-21.
25. Nashmi R., Imamura H., Tator C.H., Fehlings M.G. Serial recording of somatosensory and myoelectric motor evoked potentials: Role in assessing functional recovery after graded spinal cord injury in the rat // J Neurotrauma. 1997. No. 14. P. 151-159.
26. Ito A., Shinkai M., Honda H., Kobayashi T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles // J Biosci Bioeng. 2005. No. 100. P. 1-11.
27. Pisanic T.R., Blackwell J.D., Shubayev V.I., Finones R.R., Jin S. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons // Biomaterials. 2007. No. 28. P. 2572-81.



Opinion Leader «Золотой стандарт» — специальный проект Издательского дома «Лидер Мнений»

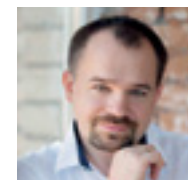
Новый формат подачи профессиональной информации для врачей — узких специалистов. В каждом выпуске только одна статья об инновационной авторской разработке, опыте внедрения новой технологии, методике, об оригинальном исследовании, о новом подходе к диагностике, лечению или реабилитации. Для публикации в «Золотом стандарте» нет ограничений по объему текста и количеству иллюстраций. Главное, чтобы материал соответствовал высокой планке: оптимальное сочетание методов и мероприятий, нацеленных на достижение наилучших результатов.

Герой обложки первого выпуска Opinion Leader «Золотой стандарт» — д. м. н., профессор, руководитель Центра патологии позвоночника НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, вице-президент Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) Сергей Васильевич Колесов. В статье представлен опыт применения технологии динамической хирургической коррекции сколиоза в отделении патологии позвоночника НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, где она впервые в России использована в клинической практике. Электронная версия первого выпуска доступна на нашем сайте: www.opinionleaderjournal.com

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ ДЕФЕКТОВ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА



Г. Д. Лазишвили¹



Д. В. Никишин²



А. А. Воронцов³



Д. В. Клинов⁴

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Москва

² ООО «Аптос групп», Москва

³ Клиника «Ветеринарный центр хирургии и онкологии доктора Воронцова», Московская область

⁴ ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, лаборатория медицинских нанотехнологий, Москва

Ключевые слова: хрящ, локальные дефекты хряща, коленный сустав, технология AMIC, костно-хрящевой дефект, коллагеновая мембрана, мозаичная пластика

Статья посвящена изучению в экспериментальных условиях эффективности технологии AMIC при хирургическом лечении полнослойных дефектов гиалинового хряща. Цель исследования — изучить биологический потенциал коллагеновых мембран и их способность к трансформации в хрящевую ткань. Исследование проводилось на 4-х свиньях. На суставах задних конечностей формировались полнослойные дефекты хряща и имплантация 2-х разных по структуре и составу коллагеновых мембран. Животные выводились из эксперимента в сроки 2, 3, 4, 6 месяцев после операции. В статье представлен морфологический анализ характера регенерации хрящевой ткани через 6 месяцев после операции. Исследование показало высокий биологический потенциал коллагеновых мембран и их возможность трансформироваться в гиалиновый хрящ.

Проблема хирургического лечения локальных полнослойных поражений гиалинового хряща коленного сустава (КС) остается актуальным направлением современной травматологии и ортопедии [1, 2, 3]. На долю этой патологии приходится до 10–25% клинических случаев среди всех травм и заболеваний КС [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Нередко локальные полнослойные дефекты хряща КС не имеют клинических и МРТ проявлений и становятся операционными находками. Примечателен тот факт, что в подавляющем большинстве данному заболеванию подвержены люди молодого трудоспособного возраста, а его последствия имеют большое социальное и экономическое значение [5, 9, 10, 11, 12, 13].

До сих пор в отечественной литературе нет единых показаний к хирургическому лечению полнослойных поражений хряща, отсутствуют четкие рекомендации в отношении выбора методики хирургической коррекции хрящевых дефектов, не определены показания и не изучены результаты использования биотехнологий для восстановления хрящевой ткани, нет четких рекомендаций по использованию коллагеновых мембран и др. Эти и многие другие факторы определяют актуальность данного направления хирургии и целесообразность изучения биологического потенциала коллагеновых мембран для восстановления полнослойных поражений хрящевой ткани.

За последнее десятилетие для восстановления хрящевых дефектов в кли-

ническую практику стали широко внедряться разнообразные биотехнологии, в том числе и технология индуцированного матрицей аутохондрогенеза — AMIC (autologous matrix induced chondrogenesis) [1, 8, 13, 14]. Она основана на туннелизации субхондральной кости для обеспечения транспорта на поверхность дефекта костного мозга и регенеративной способности его стромальных клеток. Образующийся в результате этого «суперсгусток» костного мозга стабилизируется коллагеновой мембраной, имплантируемой в зону поражения хряща.

Несмотря на многочисленные исследования в этой области и широкое использование технологии AMIC в мировой клинической практике, остается много спорных и нерешенных вопросов, таких как: сроки деградации и характер трансформации коллагеновых мембран, степень выдерживаемой ими нагрузки, вид и качество вновь образованной хрящевой ткани и др.

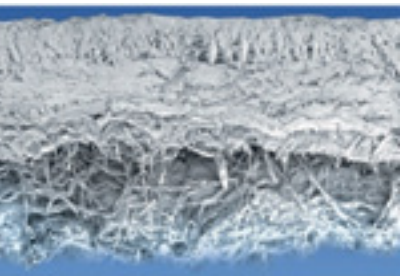
Дороговизна коллагеновых мембран, произведенных зарубежными компаниями, ограничивает их широкое применение в отечественном здравоохранении. Однако высокая потребность в выполнении операций по восстановлению дефектов хряща определила необходимость разработки отечественного аналога, отвечающего всем современным требованиям, предъявляемым клиницистами к коллагеновым мембранам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались два вида коллагеновых мембран. Chondro-Gide (контрольная мембрана, производство компании Geistlich Pharma, Швейцария) — синтезирована из свиного коллагена I и III типа (рис. 1А). Мембрана имеет двухслойную структуру (рис. 1В).

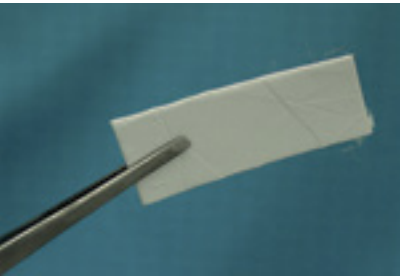


А

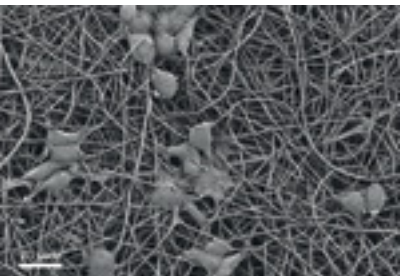


В

Рис. 1
Коллагеновая мембрана Chondro-Gide (А) и ее двухслойная структура (В)



А



В

Рис. 2
А — мембрана Ортософт
В — сканирующая электронная микроскопия показывает рост клеток на мембране

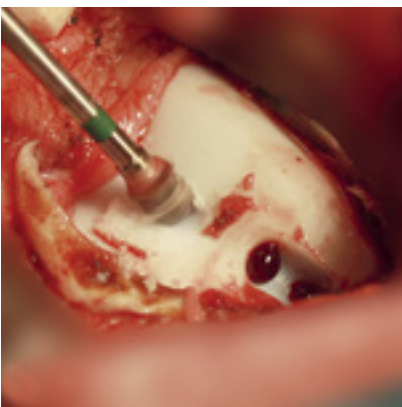
Плотный поверхностный слой препятствует проникновению клеток костного мозга в полость сустава, что обеспечивает стабилизацию сгустка костного мозга на поверхности субхондральной кости. Пористый слой мембраны состоит из рыхлых коллагеновых волокон, способствующих проникновению клеток в мембрану и их адсорбции. Мембрана Chondro-Gide — один из самых востребованных биопродуктов для восстановления хрящевой ткани — широко используется в клинической практике. Именно поэтому она выбрана нами в качестве контрольной мембраны.

Ортософт (основная мембрана, разработка отечественных ученых) — сформирована методом электроспиннинга из нановолокон диаметром 300–500 нм, состоящих из смеси полилактида и бычьего коллагена I типа. Мембрана имеет одинаковый микрорельеф и смачиваемость с обеих сторон (рис. 2А). Метод формирования Ортософт и ее структура (рис. 2В) радикально отличают ее от мембраны Chondro-Gide, что позволяет произвести объективный сравнительный анализ биологического потенциала обеих мембран и качество их трансформации в хрящевую ткань.

Модель эксперимента

Исследование проводилось на 4-х свиньях породы русская белая. Настоящее экспериментальное исследование не противоречило этическим нормам и Международным требованиям по гуманному отношению к лабораторным (экспериментальным) животным, а также ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 «Изделия медицинские».

Исследование выполнено с использованием анальгетиков системного действия, применяемых в ветеринарии и клинической медицине, в соответствующих для конкретных животных дозировках. Респираторная поддержка — при помощи



А

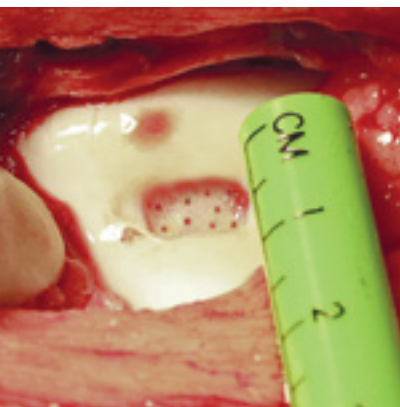


В

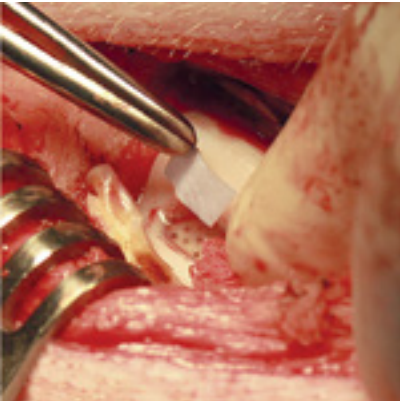
Рис. 3
А — формирование хрящевых дефектов бором на левой конечности
В — сформировано 2 полнослойных дефекта хряща (1 — контрольный дефект, 2 — для имплантации мембраны Chondro-Gide)

наркозно-дыхательного аппарата путем ингаляции кислородно-воздушной смеси по полужакрытому контуру.

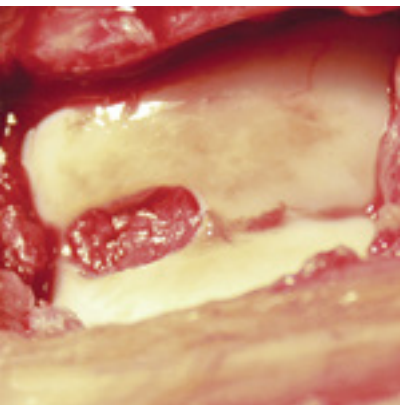
На суставах двух задних конечностей каждого животного с помощью круглого бора формировались полнослойные дефекты хряща прямоугольной формы размером 1 x 0,5 см, доходящие до субхондральной кости (рис. 3А). На каждом суставе левых конечностей формировали по два дефекта: контрольный дефект (№ 1) — без имплантации мембраны, дефект (№ 2) — для имплантации мембраны Chondro Gide (рис. 3В).



А

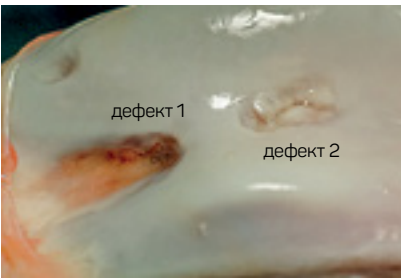


В

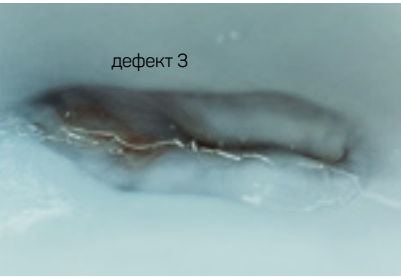


С

Рис. 4
А — форма и размеры дефекта хряща № 3 после туннелизации субхондральной кости
В — этап имплантации коллагеновой мембраны Ортософт
С — дефект хряща после имплантации коллагеновой мембраны



А



В

Рис. 5
Макроскопическая картина костно-хрящевых дефектов через 6 месяцев после их формирования и имплантации коллагеновых мембран
А — дефекты 1 и 2
В — дефект 3

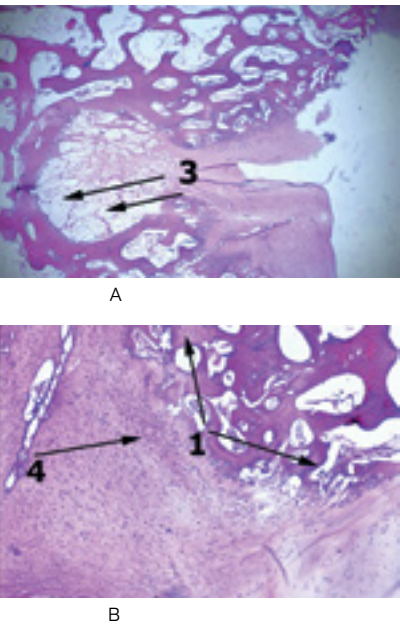
На суставах правых конечностей формировался один дефект (№ 3) — для имплантации мембраны Ортософт. Первым трем животным перед имплантацией мембран выполнялась туннелизация субхондральной кости тонким сверлом (диаметр 1,5 мм), четвертому животному туннелизация не выполнялась. Мембраны моделировались по форме и размеру дефектов и фиксировались к субхондральной кости с помощью фибринового клея (рис. 4).

Животные выводились из эксперимента в сроки 2, 3, 4, 6 месяцев после операции. Для последующего морфологического исследования предоставлялось по 2 крупных костных фрагмента с имплантированными мембранами (рис. 5). Из каждой области эксперимента забирались по 3 фрагмента: из самых крайних точек и из центра. Образцы тканей фиксировали в нейтральном 7%-ом формалине. В

дальнейшем выполняли декальци-
нацию этих фрагментов. Затем их
проводили через батарею спиртов
возрастающей концентрации и за-
ливали в парафин. Парафиновые
срезы толщиной 5–7 мкм окраши-
вали гематоксилином-эозином и по
методу Ван Гизона.
Используя микроскоп с разреше-
нием 12 мегапикселей, с каждого
гистологического препарата про-
водили оценку: воспалительной
реакции, клеточного состава, кол-
лагеновых волокон, остеогенеза.
Кроме этого, изучалась толщина:
интактного хряща, хряща у края
вмешательства, хряща в центре
вмешательства, соединительной
ткани в области имплантации, кор-
тикальной пластинки в интактной
области, кортикальной пластинки у
края вмешательства, кортикальной
пластинки в центре вмешательства,
а также площадь кровеносных со-
судов, объемы костной ткани, объ-
ем хрящевой ткани, объем соедини-
тельной ткани, объем кровеносных
сосудов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представляем макро- и микро-
скопический анализ характера ре-
генерации хрящевой и костной
ткани через 6 месяцев после тун-
нелизации субхондральной ко-
сти и имплантации коллагеновых
мембран.
При макроскопическом анализе
дефекта №1 (без имплантации мем-
бран) отмечалось прогрессирующее
увеличение его размеров без при-
знаков регенерации хрящевой тка-
ни на поверхности дефекта (см. рис.
5А). Микроскопическое исследова-
ние показало признаки прогресси-
рующей деструкции костной ткани
и отсутствие признаков хондрогене-
за. Исход операции расценен как
неудовлетворительный. В связи
с этим мы не будем представлять
результаты гистологического иссле-
дования биологических материалов
из зоны дефекта № 1. Это экспери-



ментальное наблюдение еще раз
подтверждает низкую эффектив-
ность одной лишь туннелизации
субхондральной кости, что ставит
под сомнение целесообразность
выполнения подобных операций.
В то же время поверхность дефек-
тов №№ 2 и 3 (с имплантацией мем-
бран) была выстлана стабильной
однородной консистенции жизне-
способной хрящевой тканью (см.
рис. 5А, В). Увеличения размеров
дефектов не наблюдалось. Макро-
скопические результаты операции
расценены как хорошие.
Представляем микроскопический
анализ характера регенерации
костно-хрящевых дефектов. Ис-
следовались биологические мате-
риалы из разных участков дефекта.
Для данной публикации представ-
лен гистологический анализ тка-
ней только из центральной части
дефектов №№ 2 и 3.
Дефект № 2 (имплантация мем-
браны Chondro-Gide). При иссле-
довании гистологических стекол,
окрашенных гематоксилином и зо-
зином, воспалительного процесса
и лейкоцитарной инфильтрации не
выявлено. Граница разрушенного
хряща нечеткая. По центру сформирова-
лась щелевидная полость, под-

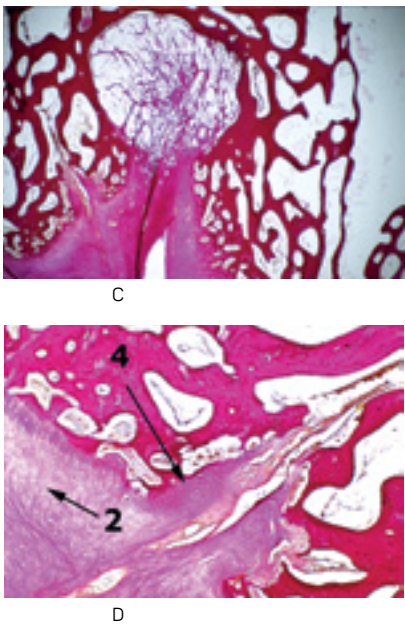


Рис. 6
Микроскопический анализ
центральной части дефекта № 2
после имплантации мембраны
Chondro Gide
А — окраска гематоксилином и
эозином, x40
В — окраска гематоксилином и
эозином, x100
С — окраска по м. Ван Гизона, x40
D — окраска по м. Ван Гизона, x100
1. Формирование остеоида
(новообразованной костной ткани)
2. Грбоволокнистая
соединительная ткань
3. Адипоциты (жировые клетки)
4. Неохондрогенез
(новообразованные хондроциты)

лежащая костная ткань подверглась
резорбции (глубина резорбции не-
сколько уменьшилась по сравнению
с 3-месячным результатом), на ме-
сте резорбированной костной ткани
сформировалась грубоволокнистая
соединительная ткань с тенденцией
к образованию костной ткани по
краю дефекта и множественными
островками хондроцитов в тол-
ще дефекта. Дефект имеет колбо-
образную форму, и формирование
неохондроцитов происходит актив-
нее в направлении от периферии к
центру. Имеются отдельные щеле-
видные полости в толще грубово-
локнистой соединительной ткани.
На дне дефекта между соедини-

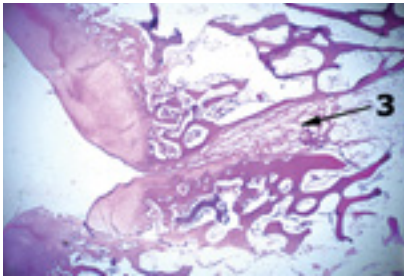
тельной тканью и костной тканью
формируется довольно выраженная
прослойка, состоящая из жировых
клеток. Процессы неоангиогенеза
выраженные. Также в толще со-
единительной ткани формируются
островки хондроцитов (рис. 6). Ре-
зультаты морфометрии представ-
лены в таблице 1.
Таким образом, при гистологиче-
ском исследовании центральной
части дефекта № 2 были отмечены
ускоренные репаративные процес-
сы, формирование островков хря-
щевой ткани в непосредственной
близости к суставной поверхности.
Также отмечены незначительные
изменения глубины дефекта. Из не-
гативных моментов отмечается об-
разование прослойки жировых кле-
ток между соединительнотканной
мозолью и костной тканью, а также
наличие щелевидной полости.
Дефект № 3 (имплантация мем-
браны Ортософт). При исследо-
вании гистологических стекол,
окрашенных гематоксилином и
эозином, воспалительного про-
цесса и лейкоцитарной инфиль-

трации не обнаружено. Выявляется
размытая граница разрушенного
хряща, подлежащая костная ткань
подверглась резорбции, на месте
резорбированной костной ткани
сформировалась преимущественно
грубоволокнистая соединительная
ткань и фибрин с тенденцией к об-
разованию костной ткани. Губчатое
вещество — идентично группе с
Chondro-Gide. Также произошли
изменения в области дефекта. Он
разделился на 2 части. Первая часть
локализовалась в костной ткани и
была представлена округлой по-
лостью, отграниченной сплошным
рядом костных трабекул. Полость
была заполнена соединительной
тканью, фибрином и кровеносны-
ми сосудами (имеет минимальные
размеры, практически полностью
закрылась). Вторая часть распо-
лагается на месте поврежденного
хряща, она была представлена гру-
боволокнистой тканью и хондроци-
тами примерно в равной степени.
Причем толщина восстановилась
до исходных значений толщины
неповрежденного хряща. Обе эти

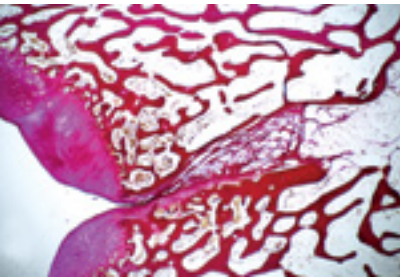
части не разграничены кортикаль-
ной пластинкой костной ткани.
Формирование неохондроцитов
происходит как в направлении от
периферии к центру, так и отдель-
ными островками по всей толще
грубоволокнистой соединительной
ткани. Процессы неоангиогенеза
выраженные. Также в толще со-
единительной ткани формируются
островки хондроцитов. На дне про-
исходит формирование адипоци-
тов (см. рис. 7). Результаты морфо-
метрии представлены в таблице 2.
Таким образом, при гистологиче-
ском исследовании центральной
части образца отмечены ускорен-
ные репаративные процессы (не
уступающие, а в некоторых момен-
тах превосходящие Chondro-Gide),
формирование островков хряще-
вой ткани в непосредственной бли-
зости к суставной поверхности, а
также восстановление толщины
поврежденного хряща. В отличие
от всех групп мембрана Ортософт
показала более короткие сроки
закрытия дефекта и ускоренные
репаративные процессы.

Таблица 1
Размерные характеристики гистологического строения
центра дефекта № 2

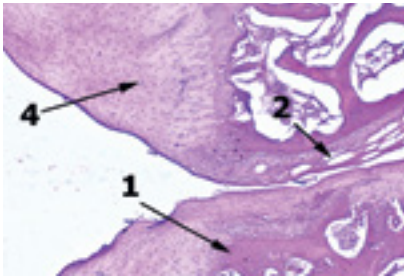
	Min	Max	Mean	Standard Error
Толщина интактного хряща, мкм	690,23	993,28	838,67	19,12
Толщина хряща у края вмешательства, мкм	131,19	394,09	247,98	17,11
Толщина хряща в центре вмешательства, мкм	162,53	377,61	252,68	12,19
Толщина соединительной ткани в области имплантации, мкм	575,94	1587,86	900,58	72,43
Толщина кортикальной пластинки в интактной области, мкм	47,57	154,95	102,18	6,60
Толщина кортикальной пластинки у края вмешательства, мкм	42,21	154,61	94,71	6,78
Толщина кортикальной пластинки в центре вмешательства, мкм	137,21	237,80	184,76	5,48
Площадь кровеносных сосудов, мкм²	831595,17	1865128,00	1304367,94	78063,84
Объем костной ткани, %	14,99	19,90	17,41	0,36
Объем хрящевой ткани, %	8,20	17,80	15,04	0,72
Объем соединительной ткани, %	11,35	20,10	17,03	0,56
Объем кровеносных сосудов, %	9,17	15,60	11,91	0,42



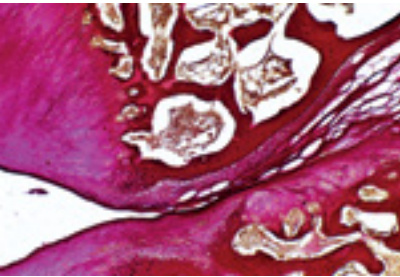
А



С



В



Д

ВЫВОДЫ

Подводя итог, хотим отметить, что оба исследуемых материала показали отличные результаты в регенерации гиалинового хряща. Однако более детальный анализ данных гистологического исследования выявил следующие особенности:

/ Мембрана Ортософт в месте дефекта создавала более благоприятные условия для репаративных процессов, что подтверждается самыми короткими сроками закрытия дефекта собственной соединительной тканью. Созревание соединительной ткани протекает в более короткие сроки.

/ В зоне имплантации мембраны Ортософт хондрогенез протекал по «рассыпному» типу — в сформированной грубоволокнистой соединительной ткани появлялись островки гиалинового хряща. Данные островки первоначально располагались на удалении друг от друга, но имели тенденцию к слиянию между собой. Процессы неохондрогенеза протекали не только на границе со здоровой тканью, но и в толще соединительнотканной мозоли в отличие от зоны имплантации мембраны Chondro-Gide, где вы-

являлся только «краевой» неохондрогенез. Во всех случаях хрящевая ткань при неохондрогенезе была представлена гиалиновым хрящом.

/ Эффективность мембраны Ортософт подтверждается цифровыми значениями объема костной и хрящевой ткани. Эти значения статистически достоверно преобладают над цифрами соответствующих параметров при применении мембраны Chondro-Gide. Таким образом, проведенное исследование подтвердило эффективность применения коллагеновых мембран для регенерации хрящевой ткани.

В заключение можно подвести промежуточный итог. С одной стороны, выполненная работа, безусловно, позволяет сделать конкретные практические выводы и обозначает ориентиры для будущих исследователей. Работа в очередной раз подтверждает эффективность и перспективность применения технологии AMIC в различных случаях повреждений суставного хряща. С другой стороны, эксперимент отчетливо показывает, что практика туннелизации субхондральной кости без использования мембран не имеет под собой обоснованной базы и не вносит заметный вклад в процесс восстановления хрящевой ткани.

Также работа однозначно демонстрирует перспективы дальнейшего развития технологии AMIC с появлением новых материалов. Эксперимент показал, что композитная мембрана Ортософт не уступает, а в ряде случаев превосходит показатели существующей мембраны. При применении мембраны Chondro-Gide образование гиалинового хряща происходит в основном по краям дефекта, в центре превалирует грубоволокнистая соединительная ткань и островки хондроцитов. В случае применения композитной мембраны Ортософт весьма показательны следующие моменты: во-первых, образование хрящевой ткани в процентном соотношении заметно выше; во-вторых, ярко выражены островки хрящевой ткани в центре дефекта по всей его толщине, скорость репарации клеток выше, что и является причиной большего объема хрящевой ткани, и что очень важно — почти не выражена жировая прослойка между вновь образованной тканью и субхондральной костью.

Какие вопросы мы можем адресовать будущим исследователям? Очень важно получить данные с более отдаленными исследовани-

Таблица 2
Размерные характеристики гистологического строения центра дефекта № 3

	Min	Max	Mean	Standard Error
Толщина интактного хряща, мкм	804,43	981,34	886,35	10,44
Толщина хряща у края вмешательства, мкм	286,13	551,29	377,50	17,06
Толщина хряща в центре вмешательства, мкм	231,90	422,67	335,94	13,47
Толщина соединительной ткани в области имплантации, мкм	1198,61	2283,81	1688,66	71,60
Толщина кортикальной пластинки в интактной области, мкм	47,93	122,20	84,53	5,15
Толщина кортикальной пластинки у края вмешательства, мкм	31,58	131,87	91,66	5,75
Толщина кортикальной пластинки в центре вмешательства, мкм	50,11	286,96	142,66	19,93
Площадь кровеносных сосудов, мкм ²	990806,30	2176230,00	1398323,80	73734,31
Объем костной ткани, %	27,30	32,70	30,23	0,34
Объем хрящевой ткани, %	16,90	24,70	19,99	0,43
Объем соединительной ткани, %	13,80	22,47	18,19	0,53
Объем кровеносных сосудов, %	9,50	18,10	12,79	0,65

ями, а именно: более 6 месяцев. Также были бы весьма интересны и ценны для практической области исследования с различными по составу мембранами. Еще больше оптимизма вызывает тот факт, что отечественные разработки и исследования продолжаютс

Литература

1. Гаркави А.В., Блоков М.Ю. Артроскопическая хондропластика локальных хрящевых дефектов коленного сустава с использованием коллагеновой мембраны Chondro-Gide / / Кафедра травматологии и ортопедии. 2015. № 3 (15). С. 4-7.

2. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., Шпак М.А., Маглаперидзе И.Г. Гибридная костно-хрящевая трансплантация — новый способ хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава / / Georgian Medical News. 2019. № 10 (295). С. 7-13.

3. Juneau C., Paine R., Chicas E., Gardner E., Bailey L., McDermott J. Current concepts in treatment of patellofemoral osteochondritis dissecans / / Int J Sports Phys Ther. 2016. Vol. 11. P. 903-925.

4. Егиазарян К.А., Лазишвили Г.Д., Храменкова И.В., Шпак М.А., Бадриев Д.А. Алгоритм хирургического лечения больных с рассекающим остеохондритом коленного сустава / / Вестник РГМУ. 2018. № 2. С. 77-83.

5. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., Гордиенко Д.И., Бут-Гусаим А.Б., Чуловская И.Г., Сиротин И.В., Шпак М.А. Гибридная костно-хрящевая трансплантация — инновационная технология для хирургического лечения обширных костно-хрящевых дефектов коленного сустава / / Хирургическая практика. 2019. № 4 (40). С. 10-18.

6. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С., Зуев-Ратников С.Д., Шорин И.С. Мозаичная хондропластика в лечении больных с деструктивно-дистрофическими и посттравматическими поражениями гиалинового хряща в коленном суставе — экспериментальные и клинические аспекты / / Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2013. № 9. С. 252-255.

7. Маланин Д.А., Писарев В.Б., Новочадов В.В. Восстановление повреждений хряща в коленном суставе. Экспериментальные и клинические аспекты. М.: Волгоградское научное издательство. 2010. 455 с.

8. Gao L., Orth P., Cucchiari M., Madry H. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence / / Am J Sports Med. 2019. № 1 (47). P. 222-231.

9. Kim S.H., Ha C.W., Park Y.B. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials / / Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2019. Vol. 139. P. 971-980.

10. Kon E., Filardo G., Brittberg M., Busacca M., et al. Multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years / / Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy. 2018. Vol. 26. P. 2704-2715.

11. Герасименко М.А. Внутрисуставные хондральные и остеохондральные повреждения коленного сустава у пациентов молодого возраста / / Новости хирургии. 2010. Том 18. № 2. С. 137-141.

12. Howard J.S., Mattacola C.G., Romine S.E., Lattermann C. Continuous passive motion, early weight bearing, and active motion following knee articular cartilage repair: evidence for clinical practice / / Cartilage. 2010. Vol. 1. P. 276-286.

13. Benthien J.P., Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) combining Microfracturing and a Collagen I/III Matrix for Articular Cartilage Resurfacing / / Cartilage. 2010. № 1. Vol. 1. P. 65-68.

14. Girolamo L., Schönhuber H.I., Vignano M., et al. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) and AMIC Enhanced by Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (BMAC) Allow for Stable Clinical and Functional Improvements at up to 9 Years Follow-Up: Results from a Randomized Controlled Study / / Journal of Clinical Medicine. 2019. Vol. 8. № 3. P. 392-405.



ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИРЕЗОРБТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА КОСТЕЙ

Возможность применения антирезорбтивных препаратов в лечении асептического некроза костей обсуждается на протяжении последних 30 лет, однако однозначного отношения к данной терапии до настоящего времени нет. Основная задача такого лечения — снижение костной резорбции и, как следствие, прекращение разрушения кости и развития коллапса суставной поверхности

Асептический некроз костей продолжает оставаться нерешенной проблемой травматологии и ортопедии. Заболевание быстро приводит к развитию вторичного остеоартрита сустава, а в результате к временной или постоянной нетрудоспособности пациентов [1].

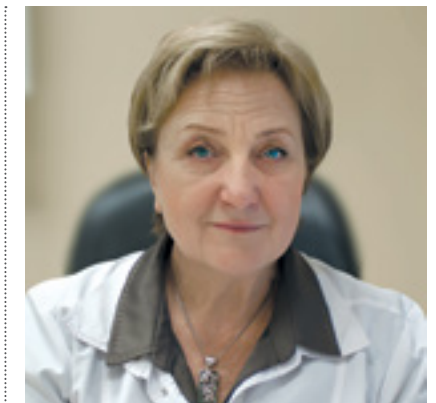
По данным Английского регистра, частота остеонекроза в популяции Великобритании в период между 1989 и 2003 годом находилась в диапазоне от 1,4 до 3,0 на 100 000 населения. При этом в 75,9 % случаев поражается головка бедренной кости [2]. В Японии уровень заболеваемости составляет 1,9 на 100 000 населения [3].

Частота двустороннего процесса достигает 70% [4, 5]. Помимо головки бедренной кости, поражаются мыщелки бедренной и большеберцовой костей, реже головка плечевой кости, таранная кость и т. д. [6]. В России асептический некроз в структуре заболеваемости костно-



**Торгашин
Александр
Николаевич**

к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова (ЦИТО), президент Медицинской ассоциации по остеонекрозу, Москва



**Родионова
Светлана
Семеновна**

д. м. н., профессор, руководитель Научно-клинического центра остеопороза ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова (ЦИТО), Москва

мышечной системы взрослого населения не выделен, хотя по расчетам и экстраполяции зарубежных данных ежегодно должно выявляться от 5 до 8 тысяч новых случаев заболевания.

Достаточно часто тотальное эндопротезирование воспринимается как единственный эффективный метод лечения, однако операция, выполненная в молодом возрасте, имеет высокие риски. Опасение вызывают развитие нестабильности металлоконструкции и частота повторных оперативных вмешательств.

Вторичный асептический некроз встречается чаще, чем идиопатический. Распространенными причинами вторичного остеонекроза, как в нашей стране, так и за рубежом, являются прием глюкокортикоидов, алкогольная интоксикация, предшествующая лучевая и химиотерапия, системные заболевания (системная красная волчанка, васкулиты) [7].

Идиопатическая форма диагностируется в случаях, когда не удается выявить этиологический фактор развития заболевания.

В развитии остеонекроза в последние годы значительная роль отводится нарушению костного метаболизма. Эту теорию подтверждает и усиление остеокластогенеза с повышением резорбции костной ткани у большинства пациентов с остеонекрозом [8, 9, 10].

Нарушение равновесия между костеобразованием и резорбцией, с превалированием последней, подтверждается данными гистоморфометрии, в том числе при экспериментальных исследованиях на животных [11, 12].

Локальное нарушение кровоснабжения, отмечаемое во всех случаях, не всегда рассматривается как основной механизм патогенеза. Безусловно, ведущая роль сосудистых изменений при посттравматическом остеонекрозе головки бе-

дра не вызывает сомнений. Однако при идиопатическом остеонекрозе мышечков бедренной и большеберцовой костей с их выраженной сетью коллатеральных сосудов превалирующую роль играет развитие микропереломов костных трабекул на фоне усиления резорбции, и, как следствие, происходит нарушение кровоснабжения [13, 14].

Исходя из этого представления, назначение остеотропной терапии патогенетически обусловлено. Этот тип терапии включает антирезорбтивные препараты, препараты кальция, витамин Д.

Возможность применения антирезорбтивных препаратов в лечении асептического некроза костей обсуждается на протяжении последних 30 лет, однако однозначного отношения к данной терапии до настоящего времени нет. Основная задача такого лечения — снижение костной резорбции, а в последствии прекращение разрушения кости и развития коллапса суставной поверхности [15]. Основные антирезорбтивные препараты — бисфосфонаты.

В США, по данным Американской ассоциации хирургов коленного и тазобедренного суставов (AAHKS), доля бисфосфонатов при лечении асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) составляет 10% [16].

Их назначение направлено на снижение интенсивности резорбции как в зоне остеонекроза, так и в окружающей костной ткани [17]. Использование бисфосфонатов предотвращает потерю костной ткани на ранних стадиях заболевания и, как показал доктор А. Karim с соавторами, может снизить риск коллапса субхондральной кости [18]. Положительный опыт применения бисфосфонатов в лечении асептического некроза был продемонстрирован в ряде исследований, однако в связи с отсутствием показаний в инструкции к этим лекарствам их назначение с юридической точки зрения остается off label. Один из недостатков пероральных бисфосфонатов — их низкая комплаентность, в связи с чем применение внутривенных форм считается более перспективным.

Первым внутривенным бисфосфонатом, который появился в нашей стране и активно продолжает применяться в клинике, была ибандроновая кислота. Кратность введения ее составляет 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца на весь период лечения, но не менее одного года [19, 20].

В Научно-клиническом центре остеопороза ЦИТО проводилось открытое сравнительное контролируемое исследование использования ибандроновой кислоты при АНГБК, по результатам которой защищена кандидатская диссертация (А. А. Шумский). Удалось в динамике оценить результаты лечения 247 пациентов (373 сустава) с асептическим некрозом головки бедренной кости. Анализ течения заболевания проводился с учетом объема исходного поражения. Выявлено, что при поражении менее 15% (по классификации Steinberg) объема головки бедренной кости и рано начатой остеотропной терапии прогрессирования заболевания не происходит. В более запущенных стадиях или при наличии импрессионной деформации головки бедра эффективность терапии значительно снижалась. Изучение динамики маркеров костной резорбции было одной из ключевых задач исследования. Исходно у 94% наблюдаемых имелось повышение одного или обоих маркеров костной резорбции. Повышение ДПД (дезоксипиридинолин) мочи наблюдалось у 91% пациентов, СТХ (b-CrossLaps маркер резорбции костной ткани) крови — у 17%, что еще раз подтвердило обоснованность назначения антирезорбтивных препаратов.

Хорошие результаты были достигнуты не только при лечении ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости, но и мышечков бедра, где было показано снижение риска прогрессирова-

Хорошие результаты были достигнуты не только при лечении ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости, но и мышечков бедра, где было показано снижение риска прогрессирования заболевания в 3 раза в группе с использованием ибандроновой кислоты

ния заболевания в 3 раза в группе с использованием ибандроновой кислоты [19].

С течением времени появилась возможность в качестве препарата ибандроновой кислоты применять дженерик компании «Ромфарм» — Виванат, раствор 1 мг/мл 3 мл в преднаполненном шприце. Препарат зарекомендовал себя как эффективный и безопасный, но, в отличие от оригинального, более доступный по цене.

Также было замечено, что в комбинации с альфакальцидолом ибандроновая кислота показала лучший эффект, чем с нативным витамином Д. [21].

Необходимо помнить, что при лечении остеонекроза любой локализации назначение препаратов кальция и колекальциферола / альфакальцидола — обязательная составляющая лечения.

При назначении препаратов кальция учитывается количество соли, содержащей 1000 мг Са++, поэтому наиболее широко в комплексном лечении используется карбонат

кальция или комплексный препарат оссеин-гидроксипатитный комплекс в дозе 2–4 таблетки в сутки в течение всего периода лечения [22].

Для персонализации дозы препаратов базисной терапии остеонекроза (препарат кальция/оссеин-гидроксипатитный комплекс и колекальциферол/альфакальцидол) и предупреждения осложнений при лечении остеонекроза рекомендуется осуществлять мониторинг уровня кальция крови и суточной мочи на протяжении всего периода лечения с периодичностью один раз в 3–6 месяцев [23, 24].

Соблюдение ортопедического режима при лечении асептического некроза — неотъемлемая составляющая терапии, так как разгрузка сустава увеличивает шанс сохранить суставную поверхность и снизить риск коллапса субхондральной кости.

Таким образом, комбинированное применение антирезорбтивных препаратов, например ибандроновой кислоты (Виванат 1 мг/мл

3 мл в преднаполненном шприце компании «Ромфарм») совместно с препаратами кальция и витамином Д, при соблюдении пациентом ортопедического режима на ранних стадиях асептического некроза может иметь хороший клинический эффект.

Литература

- Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез // Современная ревматология. 2013. № 1. С. 17-24.
- Cooper C., Steinbuch M., Stevenson R., Miday R., Watt N.B. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK // Osteoporos Int. 2010. No. 21. P. 569-577. DOI: 10.1007/s00198-009-1003-1.
- Ikeuchi K., Hasegawa Y., Seki T., et al. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan // Mod Rheumatol. 2015. No. 25. P. 278-281. DOI: 10.3109/14397595.2014.932038.
- Carli A., Albers A., Seguin C., Harvey E.J. The medical and surgical treatment of ARCO Stage — I and II osteonecrosis of the femoral head: a critical analysis review // JBJS Rev. 2014. No. 2. P. 1-10. DOI: 10.2106/JBJS.RV.W.M.00066.
- Min B.W., Song K.S., Cho C.H., Lee S.M., Lee K.J. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head // Clin Orthop Relat Res. 2008. No. 466. P. 1087-1092. DOI: 10.1007/s11999-008-0191-x.
- Mankin H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis) // N Engl J Med. 1992. No. 326. P. 1473-9. DOI: 10.1056/NEJM199205283262206.
- Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E., et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment // Eur J Radiol. 2007. No. 63 (1). P. 16-28. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019.
- Yamamoto T., Bullough P.G. Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture // J Bone Joint Surg Am. 2000. No. 82-6. P. 858-66. DOI: 10.2106/00004623-200006000-00013.
- Deike Varoga MD, Wolf Drescher MD, PhD, Melanie Pufe MD, Godo Groth, Thomas Pufe PhD. Differential Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Glucocorticoid-related Osteonecrosis of the Femoral Head // Clin Orthop Relat Res. 2009. No. 467. P. 3273-3282. DOI: 10.1007/s11999-009-1076-3.
- Michael A. Mont, Lynne C. Jones, David S. Hungerford. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later // J Bone Joint Surg Am. 2006. No. 88. P. 1117-1132. DOI: 10.2106/JBJS.E.01041.
- Kim H.K., Morgan-Bagley S., Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis // J Bone Miner Res. 2006. No. 21. P. 1941-1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905.
- Yang J., Wang L., Xu Y., Fan K., Wang J. An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopolysaccharide and methylprednisone. 2008 Mar. No. 22 (3). P. 271-5. PMID: 18396701.
- Scapinelli R. Studies on the vasculature of the human knee joint // Acta Anat. 1968. Vol. 70. No. 2. P. 305-309. DOI: 10.1159/000143133.
- Riggs S. The relationship between blood flow and The™ labeled methylene diphosphonate uptake in bone scanning /S. Riggs, M. Wood, P. Kelly/. Transactions of the 28th Annual Meeting O.R.S. New Orleans. 1982. P 56-59.
- Lai K.A., Shen W.J., Yang C.Y., Shao C.J., Hsu J.T., Lin R.M. The Use of Alendronate to Prevent Early Collapse of the Femoral Head in Patients With Nontraumatic Osteonecrosis. A Randomized Clinical Study // J Bone Joint Surg Am. 2005 Oct. No. 87 (10). P. 2155-9. DOI: 10.2106/JBJS.D.02959.
- Ramachandran M., Ward K., Brown R.R., Munns C.F., Cowell C.T., Little D.G. Intravenous Bisphosphonate Therapy for Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in Adolescents // J Bone Joint Surg Am. 2007. No. 89. P. 1727-1734. DOI: 10.2106/JBJS.F.00964.
- Zywił M.G., McGrath M.S., Seyler T.M., et al. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders // Orthop Clin North Am. 2009. No. 40-2. P. 193-211. DOI: 10.1016/j.ocl.2008.10.010.
- Karim A.R., Cherian J.J., Jauregui J.J., Pierce T., Mont M.A. Osteonecrosis of the knee: review // Ann Transl Med. 2015 Jan. No. 3 (1). P. 6. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.13.
- Jureus J., Lindstrand A., Geijer M., Roberts D., Tägil M. Treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee (SPONK) by a bisphosphonate // Acta Orthop. 2012 Oct. No. 83 (5). P. 511-4. DOI: 10.3109/17453674.2012.729184.
- Родионова С.С., Шумский А.А. Лечение ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости. 2010.
- Nakamura Y., Suzuki T., Kamimura M., Ikegami S., Uchiyama S., Kato H. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis // Tohoku J Exp Med. 2017 Apr. No. 241 (4). P. 319-326. DOI: 10.1620/tjem.241.319.
- Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соколов В.А., Марков С.А., Сергеев С.В. Результаты использования препарата Остеогенон у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата // Остеопороз и остеопатия. 1999. № 43-46.
- Родионова С.С., Хакимов У.Р.

Безопасность долгосрочного использования альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин // Клиническая геронтология. 2016. № 5. С. 26-33.

24. Borghi L., Schianchi T., Meschi T., et al. Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalciuria // N Engl. J Med. 2002. No. 346. P. 77-84. DOI: 10.1056/NEJMoa010369.



Виванат

*Ибандроновая кислота
раствор для в/в введения 1 мг/мл
преднаполненный шприц 3 мл*

Виванат Ромфарм

ибандроновая кислота

раствор для внутривенного введения 1 мг/мл
1 преднаполненный шприц 3 мл

- Препарат первой линии для лечения постменопаузального остеопороза
- Эффективность инъекционной формы выше, чем при пероральном приеме
- Всего 1 инъекция в 3 месяца

**Вернуть
прочность
костей!**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НПВП В КОНТЕКСТЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ПАЦИЕНТУ С СУСТАВНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Симптоматическая терапия — основная часть любого лечебного подхода к пациенту, и в случае патологии опорно-двигательного аппарата сочетание противоболевого, противовоспалительного эффекта с терапией, направленной на сохранение сустава, восстановление его анатомической структуры и функции, является главной задачей специалиста

Оценка эффективности и безопасности, основанная на доказательной медицине, — ключевой фактор выбора того или иного препарата. Анализ накопленных данных по эффективности и безопасности дает возможность проводить обобщение и метаанализы, на базе которых создаются и принимаются клинические рекомендации. Международные и российские научные сообщества, ассоциации сходятся в едином мнении, что для лечения пациентов с болевым синдромом, связанным с патологией опорно-двигательного аппарата, нужно использовать комплексный подход, построенный на сочетании немедикаментозной, лекарственной терапии и хирургических методов лечения. В зависимости от хирургической или терапевтической направленности в клинических рекомендациях отдается приоритет доказательной базе эффективности соответствующих методов

лечения. Изменения в уровне доказательности, появление новых методов лечения придают рекомендациям характер динамический, создают возможность пересмотров и дополнений. Актуальные рекомендации ESCEO 2019 года по лечению остеоартрита (ОА) предусматривают очень важный ступенчатый подход к купированию суставного болевого синдрома [1]. В этом контексте у каждой группы лечебных методов определилось свое место на начальных этапах основной и базовой терапии и заключительных этапах лечения пациента. Речь в материале пойдет о нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и, в частности, о препарате Найз® из группы нимесулидов. Найз® широко известен и используется в клинической практике врачами различных специальностей, он обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием, выпускается в таблетированной форме и в форме гранул для приготовления

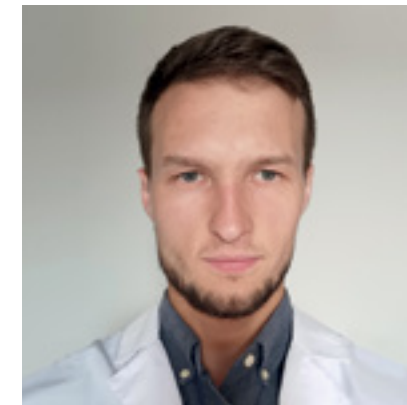


**Страхов
Максим
Алексеевич**

к. м. н., доцент кафедр травматологии, ортопедии и ВПХ РНИМУ им. Н. И. Пирогова и АПО ФНКЦ ФМБА России, врач травматолог-ортопед ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, руководитель проекта Региональных практических школ травматологов-ортопедов (trauma-school.ru), Москва

суспензии для приема внутрь, а также в виде геля для наружного применения.

Клинические рекомендации ESCEO рассматривают терапию локальными формами НПВП в качестве первого шага медикаментозной терапии на фоне базового использования немедикаментозных методов в сочетании с использованием медленнодействующих симптом- и структурно-модифицирующих препаратов и коротких курсов парацетамола. И на втором этапе, когда первичная терапия не дала



**Шишкин
Алексей
Андреевич**

врач ЛФК и спортивной медицины, ассистент кафедры реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

эффекта. Но уже совместно с пероральными формами НПВП и в сочетании с инъекционной терапией препаратами гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидами [1]. Важный момент при применении препарата Найз® — продолжительность курса терапии. Наличие нескольких форм препарата, купирование болевого синдрома и воспаления, степень безопасности приема НПВП определяют разные задачи и сроки терапии. А так как у всех НПВП эффективность примерно одинаковая, важно учитывать безопасность и выраженность противовоспалительного и хондропротективного эффекта. В инструкции Найз® отмечено, что препарат следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом [2] — это общее правило для всех НПВП. Но на практике продолжительность терапии может быть разной. Давайте разберемся.

ЭТАПЫ ТЕРАПИИ

Стартовая терапия. С чего начинать? С геля или с пероральных форм? И как долго и часто наносить? Выбор формы препарата Найз® зависит от выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ. Визуальная аналоговая шкала позволяет примерно определить, с чего начинать. Выраженность боли менее 20 мм будет свидетельствовать об очень слабом болевом синдроме, который не требует назначения препаратов НПВП. Выраженность болевого синдрома по ВАШ от 20 до 40 мм дает возможность использовать терапию первого этапа — топические формы НПВП в виде геля Найз®. Чрезвычайно важно обратить внимание пациента на частоту его использования — не менее 3 раз в сутки [3]. При этом мы, медицинские специалисты, при назначении местных форм геля Найз® должны ориентироваться на локализацию и глубину болевого синдрома. Про-

никающая способность локальных форм препарата позволяет достигнуть эффекта обезболивания при поверхностных расположениях поражений в суставах кистей и стоп, локтевом, плечевом, коленном и голеностопном суставах. И, конечно, нет никакого смысла назначать топические формы при поражении тазобедренного сустава, глубоких изменениях в плечевом, коленном суставах, суставах кисти и стопы. По данным литературы, проникающая способность местных форм препаратов редко когда превышает 10 мм [4]. И по мере удаления от кожного покрова концентрация действующего вещества в тканях будет уменьшаться. Минимальный курс любого НПВП для достижения обезболивающего эффекта составляет 5–7 дней. Это также правильно для геля Найз®. Продолжение курса может быть как препаратами в топической форме, так и с переходом на пероральные формы НПВП. Продвинутой фармакологической коррекция будет включать первичное назначение пероральных форм. В случае препарата Найз® — это таблетированная форма и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Начальное назначение пероральных форм рекомендуется, если пациент на первичном приеме указывает выраженность болевого синдрома более 40–50 мм по ВАШ. Совместное назначение пероральных форм с топическими будет зависеть также от локализации процесса. Локальное увеличение концентрации действующего вещества — нимесулида — никак не будет влиять на весь организм пациента, и сохранение суточной пероральной дозировки 200 мг не вызывает побочных эффектов нимесулида. Поэтому рекомендованная производителем схема 100 мг 2 раза в день и использование топических форм — оптимальный вариант назначения НПВП при такой выраженности боли.

При выраженности боли более 40–50 мм по ВАШ считается, что болевой синдром носит интенсивный характер, и такой пациент, при неэффективности второго шага, нуждается в интенсивных мерах купирования боли с использованием коротких мягких опиоидов. А вот использование дулоксетина оправдано не столько выраженностью болевого синдрома, сколько хронизацией боли, присоединением нейропатического компонента и психотропной составляющей. Но все же задача начальной терапии и продвинутой фармакологической коррекции — решить проблему боли, не допустив хронизации процесса в тканях сустава. Отсюда очень важный момент: сколько оптимально продолжать терапию болевого синдрома? До полного купирования боли? 5–7 дней? Дольше? В публикации В. Г. Кукеса с соавт. (2012 г.) авторы доказывают, что срок 5–7 дней достаточен для достижения обезболивающего эффекта, но для купирования системного воспаления в суставе нужна терапия продолжительностью не менее 10–14 дней. В этот срок эффект от использования НПВП оптимален по продолжительности обезболивающего и противовоспалительного действия. Как же быть с длительной терапией НПВП? Есть ряд исследований (в основном это исследования безопасности), где нимесулид применяли и 3, и 6, и 12 месяцев [5, 6, 7]. В такой терапии будут нуждаться пациенты с поздними стадиями остеоартрита и стойким болевым синдромом, синовитом. И, как правило, снижение уровня боли улучшает качество жизни таких пациентов и помогает им ожидать оперативного лечения и проводить подготовку к операции в случае наличия коморбидного фона. Вообще, вопрос коморбидности — основной при выборе НПВП. В своих работах в 2017 и 2018 годах

Задача начальной терапии и продвинутой фармакологической коррекции — решить проблему боли, не допустив хронизации процесса в тканях сустава

А. Е. Каратеев и А. М. Лиля показали, что при подборе ненаркотических анальгетиков для купирования болевого синдрома важны все профили безопасности: и гастро-, и кардио-, и гепато-, и хондробезопасность. Поэтому требования безопасности, предъявляемые к НПВП, очень высокие. Безопасность препарата Найз®, как при пероральном, так и при топическом приеме, продемонстрирована в целой серии исследований, данные которых приведены ниже. 12-месячное исследование при ОА: препаратом сравнения был напроксен в дозе 750 мг, а число участников составило 370. Эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, но нимесулид показал некоторое преимущество: так, динамика суммарного индекса WOMAC к моменту окончания исследования была 22,5% и 19,9%, соответственно. В сравнении с напроксеном частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже — 54,5% и 47,5%, соответственно. При применении нимесулида не было отмечено серьезных кардиоваскулярных осложнений, и в этой связи нимесулиды рассматриваются как препараты с очень хорошим профилем кардиобезопасности [7]. Проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со сторо-

ны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кардиоваскулярной системы и печени у 322 пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007–2008 годах и не менее 12 месяцев до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным была проведена гастроскопия, определялась динамика артериального давления и биохимических показателей крови. Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии: ЖКТ-кровотечением или перфорацией язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов. Это было примерно на 1/3 меньше, чем число язв, возникающих на фоне приема других НПВП. Несмотря на наличие серьезного коморбидного фона по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, за 12-месячный период приема нимесулида инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у одного пациента. Это мужчина с ревматоидным артритом (РА) в возрасте 68 лет, который в течение многих лет страдал ишемической болезнью сердца (ИБС) и высокой артериальной гипертензией. Еще у двух пациенток на фоне приема нимесулида была отмечена отрицательная динамика

ЭКГ, описанная кардиологом как «постинфарктный кардиосклероз». Клинически выраженная патология печени — желтуха, гепатомегалия, симптомы печеночной недостаточности не были выявлены ни у кого из пациентов. Существенное повышение печеночных ферментов (более чем в 2 раза выше по сравнению с нормой) возникло лишь у 7 больных (2,2%). Эти пациенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали цитотоксические препараты (метотрексат и лефлуномид), которые являются потенциально гепатотоксичными [8].

ХОНДРОБЕЗОПАСНОСТЬ НИМЕСУЛИДА

С точки зрения положительного влияния на костную ткань и хрящ, Найз® — преимущественный ингибитор ЦОГ-2 — в дополнение к противовоспалительным свойствам проявляет также хондропротективное действие. Последнее реализуется путем угнетения перекисного окисления липидов, ингибирования активности матриксных металлопротеиназ (ММР) и торможения апоптоза хондроцитов в хрящевой ткани [9]. В научном исследовании измеряли сывороточные уровни (СОМР — сывороточные уровни олигомерного матриксного протеина хряща, компонента внеклеточного матрикса, продукта деградации хряща при ОА) и далее анализировали по-

тенциал СОМР в качестве диагностического или прогностического маркера для установления начала ОА или его прогрессирования [10]. Также определялись сывороточные уровни трех металлопротеиназ. В исследуемую группу вошли 20 взрослых пациентов в возрасте 41–72 лет (среднее значение возраста 55,3±8,1) с рентгенологически доказанным (Kellgren и Lawrence ≥2 стадии) ОА коленного и/или тазобедренного сустава и острой болью (ВАШ >3,5 см): 3 недели приема нимесулида, 100 мг утром и вечером. Измерения (симптомы и физическую недееспособность оценивали по индексу WOMAC, боль при движении и в покое оценивали по горизонтальной визуальной аналоговой шкале, показатель 0–10 см) проводили в начале исследования (до приема нимесулида, в день 0) и в конце 1, 2 и 3 недель. Кровь для лабораторных анализов забирали до первого приема нимесулида (в начале исследования) и в конце 3-недельной терапии. Определяли стандартные лабораторные параметры (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, С-реактивный белок, азот мочевины крови, креатинин, ураты, триглицериды, холестерин, билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТ и щелочную фосфатазу). В сыворотке крови измеряли уровень олигомерного матриксного протеина хряща и металлопротеиназ -1, -3 и -8. Контрольная группа для сравнения

данных биохимического анализа крови состояла из 22 здоровых добровольцев без боли. Основным результатом этого открытого поискового исследования нимесулида стало значительное уменьшение уровня ММР-3 и ММР-8, а также СОМР. Коллагеназы ММР-1, ММР-8 и ММР-13 играют главную роль в ОА, инициируя деградацию человеческого коллагена типа II, чьи фрагменты далее расщепляются металлопротеиназой-3 (стромелизин). Наши результаты показывают, что нимесулид может влиять на первичные проявления метаболизма внеклеточного матрикса (путем снижения ММР-8) и вторичные проявления, которые приводят к деградации N-телопептида коллагена типа II за счет уменьшения уровня ММР-3 (таб.). Уникальность препарата Найз® авторы видят в двух важных аспектах: на рынке представлено очень мало препаратов НПВС, имеющих в арсенале возможность использования пероральной формы и местной формы, не меняя действующего вещества. Найз® в этом вопросе — лучший выбор. Сочетание показателей эффективности и безопасности, наряду с достоинствами в виде двух форм, — это ключевой фактор выбора препарата медицинскими специалистами и пациентами и доверия к нему. Очень важно подчеркнуть, что такого же взгляда на эффективность комбинации форм

Таблица

Средние значения ± стандартное отклонение СОМР и металлопротеиназ -1, -3 и -8 в сыворотке крови пациентов с ОА в начале исследования и через 3 недели терапии нимесулидом

Параметр	Единицы измерения	Начало исследования	День 21	p
СОМР	мкг/мл	1,61 ± 0,40	1,45 ± 0,40	<0,05
ММР-1	нг/мл	6,50 ± 4,47	5,05 ± 3,86	NS
ММР-3	нг/мл	21,11 ± 16,42	14,66 ± 12,42	<0,05
ММР-8	нг/мл	14,54 ± 9,48	10,04 ± 8,11	<0,05

придерживается Американская коллегия ревматологов в лечении ОА, которая включила использование НПВП для наружного применения в рекомендации 2020 года [11]. Преимущество препарата в форме геля — использование в качестве основы быстро всасывающихся компонентов, оставляющих через несколько минут после нанесения чистые кожные покровы. Эта лекарственная форма препарата Найз® убедительно продемонстрировала свою эффективность в ортопедической и ревматологической практике, в частности при лечении пациентов с остеоартрозом коленного и других суставов. В ряде клинических исследований показано, что применяемый в виде геля нимесулид в достаточном для достижения обезболивающего эффекта количестве проникает в синовиальные сумки суставов, в частности, коленного, его концентрация достигает терапевтической, что обеспечивает существенный обезболивающий и противовоспалительный эффект [12, 13]. Вторая уникальная особенность Найз® состоит в том, что вместе с препаратом компания-производитель развивает профилактическое направление. И сегодня пациентам, у которых болевой синдром наблюдался в анамнезе, и тем, у кого боль по Ваш не превышает 20 мм, предлагается участвовать в программе «НайзПро» (программа профилактики) [14]. Понимание сути базовой терапии как немедикаментозной и использование ее возможностей для профилактики возникновения болевого синдрома позволили разработать комплексы упражнений с учетом возраста, физического развития, стадии остеоартрита и других особенностей. В настоящее время на сайте НайзПро.рф представлены упражнения для пациентов с болями в спине. Авторы проделывают боль-

шую организационную и исследовательскую работу, чтобы сделать НайзПро.рф инструментом для всех пациентов, кто сталкивается с болевым синдромом в крупных суставах и кому выставлен диагноз остеоартрит. История с препаратом Найз® примечательна тем, что в рамках практического применения этого препарата мы имеем возможность не только реализовать его замечательные свойства, но и использовать более широкий подход к пациенту на ранних стадиях возникновения болевого синдрома, взяв за основу для работы специальную профилактическую программу НайзПро.рф. Будем надеяться, что через какое-то время мы сможем подвести итоги и сделать более углубленный анализ эффективности препарата уже вместе с НайзПро.рф. Но это в будущем!

Литература

1. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года // РМЖ. 2019. № 4. С. 2-6.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Найз®, П N012824/03 от 26.05.2009 г.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Найз®, гель для наружного применения, П N012824/02 от 20.06.2008 г.
4. Алексеева Л.И. Место локальной терапии в лечении остеоартроза // Медицинский совет. 2011. № 4. С. 117-120.
5. Lucker P, Pawlowski C, Friedrich L, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee // Eur J Rheumatol Inflamm. 1994. No. 14 (2). P. 29-38.
6. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V, et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study // Curr Ther Res. 1999. No. 60. P. 253-265.
7. Krieger W., Korff K., Ehrlich J., et al. Doubleblind study comparing the longterm efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // Int J Clin Pract. 2001. No. 55 (8). P. 510-514.
8. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов

при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике // РМЖ. 2009. № 17 (21). С. 1466-1472.

9. Существуют ли различия между нестероидными противовоспалительными препаратами? В центре внимания нимесулид. О. В. Котова. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва.
10. Влияние нимесулида на уровни металлопротеиназ и деградацию матрикса при остеоартрите: поисковое клиническое исследование. Kullich W.C., Niksic F., Clein G.
11. 2019 American College of Rheumatology. Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // Arthritis & Rheumatology. Vol. 72. No. 2. February 2020. P. 220-233. DOI 10.1002/art.41142, © 2020, American College of Rheumatology.
12. Erdogan F., Ergün H., Gökay N., et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes // Int J Clin Pharmacol Ther. 2006. Vol. 44 (6). P. 270-275.
13. Ergün H., Külcü D., Kutlay S., et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis // J Clin Rheumatol. 2007. Vol. 13 (5). P. 251-255.
14. Сайт: <https://найзпро.рф/>



Найз®

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ

Это комплексный подход к лечению и профилактике боли в спине у пациентов с повышенными нагрузками на позвоночник в силу профессиональной деятельности:

- длительно сидят (учителя, врачи, менеджеры, водители и т.д.);
- долго стоят (кассиры, охранники и т.д.);
- люди, занимающиеся тяжелым физическим трудом (грузчики).

ПРОГРАММА ЗДОРОВЬЯ НАЙЗ СОСТОИТ ИЗ ДВУХ ЭТАПОВ:

ПЕРВЫЙ ЭТАП

медикаментозная терапия

ПЕРВЫЕ 10-14 ДНЕЙ

Найз® системно по 100 мг два раза в день (утром и вечером) + местное применение Найз® Гель на болезненные участки тела в течение 10 дней.

ВТОРОЙ ЭТАП

физические упражнения

После регистрации на НАЙЗПРО.РФ

в зависимости от особенностей профессии, пола и возраста пациенту будет предоставлена индивидуальная комплексная программа восстановления позвоночника в период ремиссии.



ПЕРВЫЕ 5 ДНЕЙ
ТЕРАПИИ

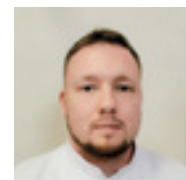
ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЕВОГО
СИНДРОМА

6-Й И ПОСЛЕДУЮЩИЕ
ДНИ ТЕРАПИИ

ЛЕЧЕНИЕ
ВОСПАЛЕНИЯ

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ БОЛЬШОГО ВЕРТЕЛА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД



А. А. Снетков



А. И. Снетков



И. М. Дан



Р. С. Гамаюнов

ФГБУ НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, Москва

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, болевой синдром, хирургическая стабилизация позвоночника

Для купирования болевого синдрома активно используют различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в сочетании с миорелаксантами, также высокую эффективность доказали блокады с глюкокортикостероидами (ГКС). В настоящее время для купирования болевого синдрома активно применяется метод введения обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Цель данного исследования: провести анализ применения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении болевого синдрома большого вертела в сравнении с применением блокад с глюкокортикостероидами и терапии НПВС у пациентов с вертебрологической патологией.

В современной вертебрологии активно применяются различные виды металлофиксации с использованием транспедикулярных имплантов для стабилизации сегментов позвоночника с выявленной ортопедической или нейрохирургической патологией. При сокращении двигательных сегментов позвоночника в результате хирургического вмешательства может существенно меняться биомеханика естественных движений в опорно-двигательном аппарате, в связи с чем происходит перераспределение нагрузки и может развиваться смежная патология в нижних конечностях, а также в мягких тканях паравerteбральной мускулатуры пояснично-крестцового отдела.

Наиболее частая точка приложения вышеуказанных функциональных изменений — пояс нижних конечностей и тазобедренные суставы. Учитывая ключевую роль в обеспечении повседневной физической активности человека, в том числе ходьбы, патологические изменения, которые развиваются в этой области, могут стать причиной функциональной недостаточности и существенного ухудшения качества жизни пациента.

Болевой синдром большого вертела (БСБВ, Greater Trochanteric Pain Syndrome — GTPS) — термин, использующийся для описания локального хронического болевого синдрома в области верхней трети латеральной поверхности бедра. Определяется как локальная болезненность при пальпации в области большого вертела бедренной кости без корешковой симптоматики. БСБВ встречается у 10–15%

взрослого населения, но чаще у женщин в возрасте от 40 до 60 лет, также гораздо чаще эту патологию можно встретить у пациентов с вертебральной патологией или же после оперативных вмешательств на позвоночнике. По данным литературы, мужчины страдают реже, чем женщины. N. A. Segal и соавт. провели обследование порядка 3000 пациентов в возрасте от 50 до 79 лет и наблюдали односторонний БСБВ у 15% женщин и 6,6% мужчин, двусторонний, соответственно, у 8,5% и 1,9%. В зарубежной и отечественной медицинской литературе данный синдром имеет большое разнообразие причин возникновения. Основные из них:

- / трохантериты, тендиниты и бурситы большой, средней, малой ягодичных мышц в месте прикрепления к большому вертелу;
- / хронические миозиты и миофасциальные болевые синдромы области большого вертела, включая грушевидную мышцу при крестцово-подвздошной артропатии;
- / повреждение близлежащих мягких тканей.

В зарубежной литературе БСБВ нередко ассоциирован с болью в нижней части спины (БНЧС), и встречается в 25%–35% случаев. Данное состояние возникает вследствие дегенеративных изменений в области пояснично-крестцового отдела позвоночника (остеохондроз, стеноз позвоночного канала, остеопороз, артроз фасеточных суставов).

Чем ниже уровень минеральной плотности костной ткани, тем чаще и более выраженно проявляется БСБВ

Статическая и динамическая нагрузка, которую пояснично-крестцовый отдел не может выдержать по причине дегенеративных изменений, переносится ниже, на крестцово-подвздошное сочленение и тазобедренные суставы.

Также болевой синдром большого вертела довольно часто встречается у пациентов, перенесших хирургическое лечение в области пояснично-крестцового отдела позвоночника (дорсальная транспедикулярная фиксация пояснично-крестцового отдела позвоночника металлоконструкцией), вследствие дегенеративных заболеваний.

Стоит отметить, что уровень фиксации позвоночника играет важную роль в сроках и вероятности появления БСБВ, при этом чем ниже уровень фиксации позвоночника и чем больше объем вовлеченных сегментов, тем сильнее увеличивается нагрузка на крупные суставы нижних конечностей. Важным фактором является наличие признаков остеопороза, подтвержденного лабораторно, а также по денситометрическому исследованию тазобедренных суставов и позвоночника. Отмечено, чем ниже уровень минеральной плотности костной ткани, тем чаще и более выраженно проявляется БСБВ.

В современной травматологии и ортопедии описаны различные методы лечения данной патологии, включая реабилитационные манипуляции в сочетании с физиотерапевтическим лечением,

также активно применяется медикаментозная терапия, в том числе связанная с локальным введением лекарственного препарата в проекции триггерных болевых точек. Хирургическое лечение при данных патологиях применяется редко. Для купирования болевого синдрома активно используют различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в сочетании с миорелаксантами, также высокую эффективность доказали блокады с глюкокортикостероидами. В настоящее время для купирования болевого синдрома активно применяется метод введения обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Основанием для ее введения послужило формирование плазменного сгустка и факторов роста, обеспечивающих процесс заживления в тканях и гемостаза. PRP содержит адгезивные молекулы и цитокины, стимулирующие репарационные и анаболические процессы в поврежденных тканях и обладающие противовоспалительным эффектом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 312 пациентов с клиническими признаками БСБВ, которым проводилось консервативное лечение с целью купирования болевого синдрома по 3 методикам: медикаментозная терапия с применением НПВС, блокады с введением ГКС, инъекции с PRP. Из них: 192 женщины в возрасте от 39 до 83 лет и 120 мужчин в возрасте от 46 до 86 лет.

У всех пациентов имелась сопутствующая патология позвоночника, при этом хирургическому вмешательству подвергалось 53% (102) женщин и 41% (49) мужчин. Критерием для отбора пациентов после хирургической стабилизации позвоночника являлась выполненная транспедикулярная фиксация в связи с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике



Рис. 1
Введение обогащенной тромбоцитами плазмы в область проекции большого вертела правого бедра

инъекции 1 мл бетаметазона и 2–4 мл (0,5%) раствора лидокаина. Частота проведения составляла 1 р./нед, № 3. В качестве PRP–терапии применялась система фирмы Regen Lab. PRP получали путем центрифугирования крови в одноразовых пробирках Regen-BCT. Данное медицинское изделие было выбрано потому, что в настоящее время PRP–терапия по методике Regen Lab активно применяется в ортопедии и травматологии и позволяет достичь выраженного регенераторного, противовоспалительного и противоболевого эффекта. Клеточно-селективный гель в пробирках выполняет функцию физического барьера между плазмой с тромбоцитами и про-воспалительными

гранулоцитами и эритроцитами, это, в свою очередь, обеспечивает отделение высоко жизнеспособных тромбоцитов, получение высоких концентраций факторов роста после введения препарата и эргономику, а также простоту проведения процедуры. При отсутствии физического сепарирующего барьера между отделяемой PRP и другими компонентами крови, клеточный состав получаемого препарата сильно зависит от навыков медицинского работника, что не позволяет стандартизировать состав PRP. Кроме того, тромбоциты, расположенные в зоне, близкой к сгустку эритроцитов, практически невозможно собрать. С помощью подобных изделий получают PRP с концентрацией тромбоцитов в 1,5–3 раза выше базового уровня в цельной крови.

Локально выполнялось введение 7–8 мл плазмы с частотой 1 р./нед, № 3 (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные были систематизированы на основании оценки болевого синдрома по ВАШ с учетом анализа пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство на пояснично-крестцовом отделе позвоночника с фиксацией сегментов и пациентов интактных (таб.).

Таблица

Анализ пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство на пояснично-крестцовом отделе позвоночника с фиксацией сегментов и пациентов интактных

		До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Без операции (161 пациент)	НПВС + миорелаксанты (62)	5,6 (±1,2)	3,4 (±1,6)	4,7 (±2,1)	5,3 (±1,7)
	Блокада с ГКС (56)	5,8 (±1,5)	2,3 (±2,2)	4,1 (±1,1)	4,9 (±1,3)
	Введение ОТП (43)	6,2 (±1,7)	4,1 (±1,4)	2,3 (±1,2)	2,3 (±1,3)
После операции (151 пациент)	НПВС + миорелаксанты (50)	5,4 (±2,4)	4,2 (±1,9)	4,9 (±2,5)	5,2 (±2,3)
	Блокада с ГКС (48)	6,1 (±1,7)	3,1 (±2,2)	4,0 (±1,9)	4,6 (±1,6)
	Введение ОТП (53)	5,9 (±2,2)	4,3 (±1,8)	3,4 (±1,2)	2,5 (±1,4)

В полученных результатах стоит отметить ожидаемо более сильный эффект в обеих группах от введения ГКС и PRP. В группе пациентов с выполненным хирургическим лечением степень болевого синдрома была более выраженной, чем у пациентов без хирургического вмешательства, как на этапе до проводимого консервативного лечения БСБВ, так и после него. Также, по данным наблюдений, введение ГКС оказывало чаще более ранний эффект и существенно снижало болевой синдром в сравнении с другими группами, однако в отдаленной перспективе при введении плазмы отмечен более долгосрочный и стойкий эффект, который сохранялся при динамическом наблюдении на 3-й и 6-й месяцы наблюдения, также выявлено меньшее количество рецидива болевого синдрома, что является более значимым фактором.

У пациентов с нарушениями минеральной плотности костной ткани чаще проявлялся двусторонний характер болевого синдрома. Также в этой группе пациентов наблюдался более выраженный болевой синдром в период до проводимого лечения (средний балл 7,1 по ВАШ) в отличие от пациентов с нормальной минеральной плотностью (средний балл 5,9 по ВАШ).

При введении PRP на первые сутки пациенты отмечали дискомфорт в проекции введения в 27% случаев, который самостоятельно разрешался на 3–4 день. В группы не были включены пациенты с продолженным после приема НПВС лечением в виде блокады вертельной области и введения обогащенной тромбоцитами плазмы, однако стоит отметить также более выраженный и долгосрочный эффект в отдаленный период у пациентов с применением PRP. Несмотря на эффективность применения ГКС-блокады с лидокаином с целью купирования болевого синдрома,

применение обогащенной тромбоцитами плазмы имеет меньший риск индивидуальной непереносимости после введения и не приводит к локальным дегенеративно-дистрофическим изменениям.

ВЫВОДЫ

Применение PRP при лечении БСБВ в сравнении с блокадами с ГКС дает постепенный эффект купирования болевого синдрома, однако в отдаленный период он более стойкий и реже приводит к рецидиву. Полученные данные позволяют утверждать, что использованная в исследовании технология Regen Lab может быть рекомендована для лечения БСБВ, поскольку наряду с длительным эффектом не сопровождается нежелательными явлениями за исключением легкого, проходящего дискомфорта после инъекции у некоторых пациентов. У больных с остеопорозом степень болевого синдрома более выраженная, чем у пациентов с нормальной минеральной плотностью костной ткани.

У пациентов с фиксированным пояснично-крестцовым отделом чаще формируется БСБВ в связи с перераспределением нагрузки на нижние конечности.



XXII КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

24-25/09/2020

посвящается 140-летию со дня рождения академика Сергея Николаевича Давиденкова и 115-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки России, профессора Александра Гавриловича Панова

Санкт-Петербург, Отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»
с трансляцией в режиме реального времени

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

Международный цикл для неврологов России

Секционные заседания
по актуальным тематикам неврологии

Круглые столы по междисциплинарным
аспектам

Конкурс на представление сложного
или редкого клинического случая

Обсуждения, неформальные общения
..и многое другое!

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения РФ

Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

Отделение медицинских наук РАН

Всероссийское общество неврологов

Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга

Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ОО «Человек и его здоровье»

Технический организатор:
«International Congress Service» (ООО «Ай Си Эс»)

Председатель оргкомитета конгресса – заведующий кафедрой и клиникой неврологии
им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова профессор С.В. Лобзин

УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ, РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В РЕВМООРТОПЕДИИ

Обогащенная тромбоцитами плазма — это новый терапевтический инструмент в арсенале ревмоортопеда, который имеет аргументы как за, так и против. Сторонники метода указывают на его основное достоинство — аутологичную природу, гарантирующую превосходный профиль безопасности. Однако в литературе отсутствуют описания исследований безопасности и клинических испытаний, которые позволили бы сделать такие выводы. При наличии доказательной базы научных испытаний и клинического применения, PRP-терапия может стать доступным и качественным инструментом в арсенале ортопеда-ревматолога

Предполагаемая эффективность тромбоцитарной плазмы при различных ревматических заболеваниях не была изучена в клинических испытаниях с хорошей доказательностью. Стоит сказать несколько слов о принципах работы и более детально описать происходящие процессы при терапии обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP). Начнем с клеточного уровня, где ведущая роль принадлежит тром-

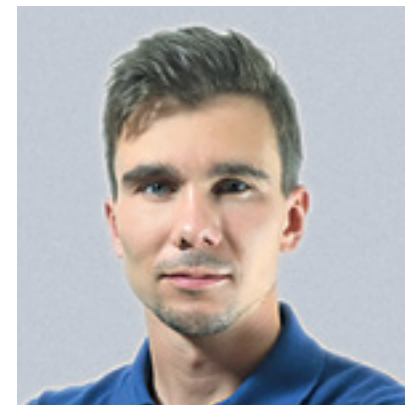
боцитам. Тромбоциты — это небольшие безъядерные дискоидные клетки, которые происходят из мегакариоцитов костного мозга и непосредственно участвуют в тромбозе, ангиогенезе, ремоделировании костной ткани, воспалении и аутоиммунных процессах. Они содержат α -гранулы, δ -гранулы, лизосомы, пероксисомы и другие органеллы. В α -гранулах хранится более 280 белков, в том числе фактор Виллебранда (VWF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и др. PRP — это плазма крови, насыщен-



**Маглёваный
Сергей
Владимирович**

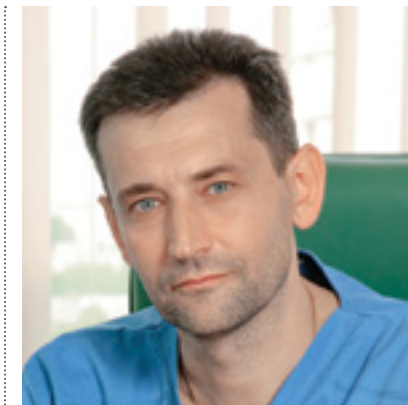
мл. науч. сотр., врач
травматолог-ортопед
лаборатории
ревмоортопедии
и реабилитации
ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой,
Москва

**Существует несколько
способов создания плазмы
с целевыми уровнями
необходимых факторов
роста. В целом, методы
«приготовления» PRP
имеют общие черты: сбор
периферической крови,
добавление антикоагулянта,
центрифугирование**



**Нарышкин
Евгений
Альбертович**

мл. науч. сотр., врач
травматолог-ортопед
лаборатории
ревмоортопедии
и реабилитации
ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой,
Москва



**Макаров
Максим
Анатольевич**

к. м. н., заведующий
лабораторией
ревмоортопедии
и реабилитации
ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой,
Москва

ная тромбоцитами. Она является концентрированным источником аутологичных тромбоцитов и, соответственно, содержит большое количество факторов роста и цитокинов. Считается, что PRP работает благодаря резкому увеличению локальной концентрации и активации факторов, которые принимают участие в каскаде регенеративных процессов. Так, процесс напрямую связан с факторами роста и белками, которые хранятся в α -гранулах тромбоцитов и высвобождаются при их активации. Многочисленные исследования показывают, что наиболее значимы для репаративных процессов следующие факторы роста: тромбоцитарный (PDGF), трансформирующий (TGF- β), сосудистый эндотелиальный (VEGF), инсулиноподобный (ИФР) и эпидермальный.

Факторы роста вовлечены в механизмы восстановления тканей и противодействуют эффектам кatabолических цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-1 (IL-1). Они также участвуют в стимуляции ангиогенеза и защищают эндотелиальные клетки от апоптоза, что помогает обеспечить достаточный приток крови к поврежденной ткани, чтобы начать процесс заживления раны. Существует несколько способов создания плазмы с целевыми уровнями необходимых факторов роста. В целом, описанные в литературе методы «приготовления» PRP имеют общие черты: сбор периферической крови, добавление антикоагулянта, центрифугирование. Однако существуют и различные динамические параметры, такие как время центрифугирования, центробежная сила, аспирация концентрата тромбоцитов (различная игольчатая калибровка, техника аспирации и размер богатой тромбоцитами зоны плазмы), а также тип и концентрация активатора. Сочетание этих параметров

При наличии доказательной базы научных испытаний и клинического применения, PRP-терапия может стать доступным и качественным инструментом в арсенале ортопеда-ревматолога

приводит в результате к различиям в клеточном составе PRP, приготовленной различными методами. В 2009 году была предложена классификация тромбоцитарных продуктов по содержанию лейкоцитов и фибриногена на четыре группы: чистая обогащенная тромбоцитами плазма (P-PRP), обогащенная тромбоцитами плазма с лейкоцитами (L-PRP), чистый богатый тромбоцитами фибрин (P-PRF) и богатый тромбоцитами фибрин с лейкоцитами (L-PRF). Необходимость в классификации возникла благодаря попыткам стандартизировать PRP-терапию.

Данные свидетельствуют о том, что различные процедуры получения тромбоцитарных продуктов демонстрируют отличные друг от друга концентрации факторов роста и цитокинов. Это может быть полезным для выбора соответствующего метода лечения. Так, например, стандартные процедуры для PRP более эффективно высвобождают PDGF, скорее всего, из-за более высокой концентрации тромбоцитов, попадающих в препарат и, возможно, благодаря активации тромбоцитов и кальцием, что усиливает дегрануляцию тромбоцитов. Потому вопрос о методе создания тромбоцитарного продукта крайне важен, ведь выбор того или иного метода «приготовления» PRP должен исхо-

дить из конкретной цели, которую нужно достичь. Процедуры для производства богатого тромбоцитами фибрина (PRF) позволяют достичь более высокой концентрации нескольких цитокинов, которые могут играть важную роль во многих событиях, связанных с процессом регенерации тканей. Однако целью может являться не только регенерация, но и специфическое влияние при некоторых заболеваниях. Нас в особенности интересует воздействие PRP на внутрисуставные структуры при аутоиммунных воспалительных заболеваниях, ее влияние на воспаление, способность ремоделировать соединительную ткань и стимулировать процессы регенерации в пораженных суставах и тканях.

Однако, ввиду того, что PRP — аутологичный продукт, нельзя забывать также и о функциональных особенностях тромбоцитов при ревматических заболеваниях, например их системную активацию. В нескольких клинических и лабораторных исследованиях была изучена двунаправленная роль тромбоцитов в патофизиологических процессах (повреждающая и защитная). Они принимают непосредственное участие в процессах гемостаза, воспаления, врожденного и адаптивного иммунитета, регенерации тканей и других

физиологических и патологических процессах. Гранулированная структура запрограммирована на высвобождение широкого спектра биологически активных веществ в ответ на агонисты. Тромботические и воспалительные агенты, высвобождаемые из тромбоцитов, могут вызывать специфические для заболевания осложнения. Некоторые широко используемые противоревматические препараты могут подавлять тромбопоэз и активность тромбоцитов. Однако появляются данные, свидетельствующие о том, что скорость высвобождения активированных тромбоцитов, применяемая местно к воспаленному хрящу при ревматических заболеваниях, может подавлять воспаление и способствовать восстановлению тканей.

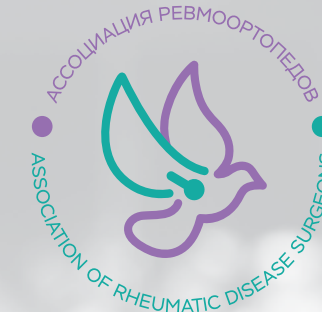
В настоящее время есть доказательства наличия в тромбоцитах факторов, способных моделировать воспалительный процесс в тканях и суставах больных ревматическими заболеваниями, но отсутствуют качественные исследования по эффективности PRP-терапии у ревматологических пациентов.

При наличии доказательной базы научных испытаний и клинического применения, PRP-терапия может стать доступным и качественным инструментом в арсенале ортопеда-ревматолога.



ОРГАНИЗАТОРЫ

Ассоциация ревмоортопедов
Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
Ассоциация травматологов-ортопедов России
Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова
Российский университет дружбы народов



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ РЕВМООРТОПЕДОВ Москва, 18-19/09/2020



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- **ОРТОБИОЛОГИЯ**
- **РЕВМООРТОПЕДИЯ:** Современные тенденции в диагностике и лечении ревматоидного артрита, что должен знать ортопед? Современный взгляд на остеоартрит: чем ревматолог может помочь ортопеду? Предоперационная подготовка к эндопротезированию пациентов с системными заболеваниями. Когда можно оперировать таких больных, а когда можно лечить только консервативно? Особенности хирургии больных с ревматическими заболеваниями: каких осложнений ждать и как их избежать?
- **VERSUS:** Отмена базисной терапии у пациентов с РЗ перед операцией: риск инфекции или риск обострения основного заболевания? Кровить нельзя накладывать жгут (ставим запястье): кровотечение во время операции или тромбоз после? Антикоагулянтная терапия у пациентов с РЗ: профилактика тромбозов или стимуляция образования гематом. Может быть достаточно компрессионного трикотажа? Тотальная синовэктомия во время эндопротезирования: лечить сустав или больного?
- **ХРЯЩ, СУБХОНДРАЛЬНАЯ КОСТЬ, АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ** (при поддержке Медицинской ассоциации по остеонекрозу)
- **ХИРУРГИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА:** Остеотомия или эндопротезирование. Показания и техника одномыщелкового эндопротезирования. Остеотомия с реконструкцией хряща. Боль в переднем отделе коленного сустава: остеотомия бугристости при мальтрекинге надколенника, трохлеопластика бедра. Тактика ведения пациентов после остеотомии.
- **VERSUS:** Остеотомия или одномыщелковый эндопротез. Одномыщелковый эндопротез или тотальный эндопротез. Задняя крестообразная связка: стабилизирует сустав или мешает сбалансировать протез?
- **ХИРУРГИЯ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА**
- **ХИРУРГИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**
- **ХИРУРГИЯ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА**
- **ХИРУРГИЯ КИСТИ И ХИРУРГИЯ СТОПЫ**

ОРГКОМИТЕТ



+7 (968) 926-66-44
naryshkin.evgeniy@gmail.com

2020.RHEUMO.SURGERY



КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР

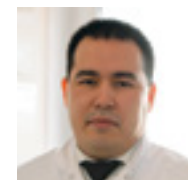


+7 (977) 937-59-53
+7 (901) 181-08-85
mail@rheumo.surgery

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ ВИНТОВ И КОСТНОЙ ТКАНИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ



Е. А. Звездкина¹



А. А. Ахпашев²



Е. А. Джамбинова²



А. С. Канаев²



Д. С. Агзамов¹

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

²ФГАОУ ВО РУДН, кафедра травматологии и ортопедии, Москва

Ключевые слова: передняя крестообразная связка, ПКС, остеоиндукция, интерферентный винт, резорбция, ремоделирование, МРТ, КТ

Использование биорезорбируемых материалов при пластике передней крестообразной связки — перспективное направление. При этом на сегодняшний день нет единой точки зрения на отдаленные результаты применения рассасывающихся фиксаторов. В статье представлен анализ результатов хирургического лечения 30 пациентов, прооперированных по поводу разрыва передней крестообразной связки (ПКС) с использованием биodeградируемых фиксаторов с 2010 по 2016 год в отделении травматологии и ортопедии Федерального научно-клинического центра ФМБА России. Целью исследования стала оценка in vivo трансформации винтов и костной ассимиляции в большеберцовом канале в отдаленные сроки после операции, а также оценка влияния полимерного материала и костной ткани на эти процессы.

Пластика передней крестообразной связки в травматологии и ортопедии стала очень распространенной методикой из-за хороших клинических результатов, возвращающих пациентам прежний уровень физической активности.

Существуют разные техники операции, однако все авторы подчеркивают необходимость как можно более раннего начала реабилитации, направленной на укрепление мышц и восстановление полного спектра движений. Обязательное условие — стабильность крепления трансплантата в течение всего периода ассимиляции с костным каналом. По истечении этого срока фиксирующее устройство больше не требуется и может быть удалено. Однако повторное оперативное вмешательство несет в себе риск дополнительной травматизации и ухудшает клинические результаты.

Потенциальное решение, казалось бы, было найдено при использовании биорезорбируемых материалов. R. Kulkarni первым описал медицинское использование поли-L-молочной кислоты (PLLA) для штифтов в лечении переломов нижней челюсти у собак [1]. Основоположником применения PLLA при пластике передней крестообразной связки стал F. Barber [2]. Последующие работы доказали, что использование биорезорбируемых материалов обеспечивает достаточную прочность фиксации трансплантата, позволяющую выдерживать осевые смещения не хуже титановых винтов [3]. В настоящее время наиболее широкое применение нашли

полимерные имплантаты, выполненные из полигликолевой (PGA) и полимолочной кислоты (PLA). Для улучшения ассимиляции с костной тканью предлагаются композитные материалы с добавлением трикальцийфосфата. Хотя производители уверяют в надежности и индифферентности фиксаторов, в литературе описаны такие осложнения, как перелом винта, миграция его в полость сустава, чрезмерная воспалительная реакция с формированием костных кист, остеолитические изменения костных каналов [4, 5, 6, 7]. При этом на сегодняшний день нет единой точки зрения на отдаленные результаты использования рассасывающихся фиксаторов в травматологии и ортопедии: от мнения о невозможности их замещения костной тканью [8, 9, 10] до выводов о полной костной ассимиляции в короткие сроки [11, 12, 13]. Цель нашего исследования — оценка in vivo возможного наличия резорбции и остеоинтеграции интерферентных винтов в большеберцовом канале в отдаленные сроки после операции, а также оценка

влияния полимерного материала и костной ткани на эти процессы. Для этого мы выделили несколько зон интереса: 1 — состояние биодеградируемого винта и окружающей костной ткани, 2 — состояние большеберцового костного канала, 3 — костная ассимиляция на уровне винта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

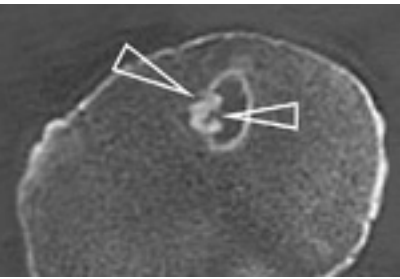
За период 7 лет, с 2010 по 2016 год включительно, в клинике травматологии и ортопедии нами было произведено 462 операции по реконструкции передней крестообразной связки аутотрансплантатом из сухожилий полусухозильной и нежной мышц. В большеберцовом канале по видам фиксаторов мы отобрали две группы пациентов по 15 человек в каждой: в первой группе (А) использовались винты из 100% полимолочной кислоты в виде PLLA. Во второй группе (Б) применялись винты из смеси полимолочной кислоты (PLLA) и трикальцийфосфата (TCP) в соотношении 40% и 60%, соответственно.

Цель исследования — оценка in vivo возможного наличия резорбции и остеоинтеграции интерферентных винтов в большеберцовом канале в отдаленные сроки после операции, а также оценка влияния полимерного материала и костной ткани на эти процессы

Критериями включения в исследование были: молодой активный возраст от 19 до 40 лет, односторонний разрыв ПКС, схожие техника операции и протокол реабилитации, отсутствие предшествующих оперативных вмешательств на коленном суставе, строгое соблюдение протокола обследования в фиксированные сроки. Критерии исключения: профессиональное занятие спортом, возраст старше 40 лет, сочетанное повреждение медиальной и/или латеральной коллатеральной связки, дегенеративные заболевания суставов, переломы коленного сустава и опухлевые заболевания в анамнезе, технические погрешности в установке трансплантата и наличие послеоперационных осложнений по данным МРТ. Сначала нами были оценены анамнестические данные с использованием клинических тестов (Лахмана, переднего «выдвижного ящика» при согнутом коленном суставе под углом 60° и 90°, pivot-shift), которые затем сопоставлялись с результатами магнитно-резонансной томографии (6, 12 месяцев, 2 года после операции) и компьютерной томографии (6, 12 месяцев, 2 года после операции). Такой период наблюдения был выбран на основе литературных данных, которые указывают, что именно в течение этого времени происходит максимальное расширение костного канала, формируются перифокальные остеосклеротические изменения, возникает большинство осложнений. Сканирования выполнялись на КТ-аппаратах (120 kVA, 200 mA, 0,75 pitch) с толщиной среза 2 мм и последующей реконструкцией по 0,5 мм в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях, а также МРТ-аппарате 1,5T в 3 проекциях, в режимах T1, T2, PD SE с подавлением сигнала от жировой ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
Состояние биодеградирующего винта и окружающей костной ткани

Гистологическая характеристика деградации рассасывающихся имплантатов была дана Pistner с соавторами (Т. Р. Kalla, et al., 1995), которые предложили следующую классификацию (табл. 1). По нашему мнению, совпадающему с литературными данными [4, 9, 10, 12-14], для оценки стадии деградации винта наиболее информативен метод компьютерной томографии. Включения металлических частиц в костной ткани, появляющиеся в ходе оперативного вмешательства, а также металл в структуре самого фиксатора дают парамагнитные артефакты на МРТ, что затрудняет достоверную оценку.



А



Б

При анализе данных компьютерной томографии, в соответствии с классификацией Pistner, мы применили систему баллов, где 0 — отсутствие изменений винта, 1 — изменение диаметра винта по сравнению с интраоперационным, 2 — отсутствие фрагментов винта (рис. 1А) и/или потеря четкости его контуров (рис. 1В), 3 — винт не визуализируется. Данные по обеим группам пациентов представлены в таблице 2.

Рис. 1
Компьютерные томограммы пациента группы А через 12 месяцев после пластики ПКС
А — отсутствие фрагментов винта (треугольные стрелки)
В — потеря четкости контуров винта (стрелка)

Таблица 1
Гистологическая классификация по Pistner

Название фазы	Реакции ткани
Фаза заживления	Форма имплантата не изменилась; развитие фиброзной капсулы, содержащей большое количество фибробластов
Латентная фаза	Форма имплантата не изменилась; фиброзная капсула становится тоньше, содержит меньше клеток и больше волокон или присутствует непосредственный контакт имплантата с костью
Фаза продолжительной резорбции	В основном происходит деградация срединной части имплантата; появляются трещины; проявляются клеточные реакции (от слабовыраженных до умеренных) с инвазией макрофагов и инородных гигантских клеток
Фаза прогрессирующей резорбции	Прогрессирующий распад/разложение имплантата с возникновением серьезной/тяжелой реакции ткани (макрофаги, инородные гигантские клетки)
Фаза выздоровления	Не обнаружено никаких полимерных остатков; происходит образование рубцовой ткани или замещение костной тканью в области введения имплантата

Таблица 2
Состояние фиксирующего винта по данным КТ

	Группа А			Группа Б		
	6 мес	12 мес	24 мес	6 мес	12 мес	24 мес
0 баллов	15	—	—	15	—	—
1 балл	—	—	—	—	—	—
2 балла	—	15	13	—	15	14
3 балла	—	—	2	—	—	1



А



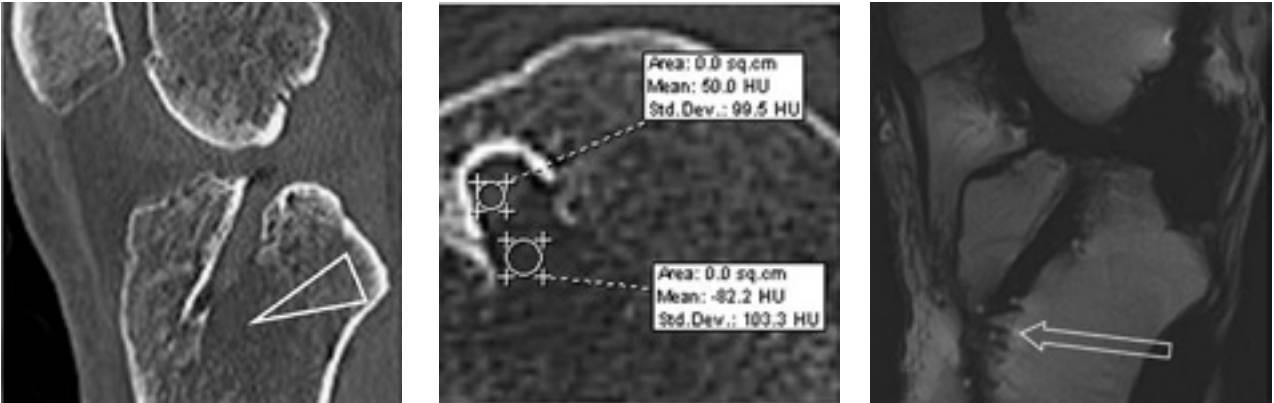
Б

Рис. 2
Распределение относительных коэффициентов плотности губчатого вещества в течение 2 лет в группах А и Б

— — — Плотность через 1 год (относительный эффект)
..... Плотность через 2 года (относительный эффект)

Таким образом, за первые 6 месяцев после операции в обеих группах мы не видели изменений винта. Биодegradация фиксатора началась к концу 1 года после операции, и у большинства пациентов не завершилась за период наблюдения. Отсутствие стадии изменения диаметра винта, вероятнее всего, связано с большим интервалом проведения КТ-исследований. Чтобы нивелировать индивидуальные особенности костной ткани при изучении губчатого вещества по данным компьютерной томографии, мы вычисляли относительные коэффициенты по формуле: $P1(HU) / P2(HU) = K$ где P1(HU) — плотность губчатого вещества большеберцовой кости

вокруг винта в единицах Хаунсфилда (HU), P2(HU) — плотность губчатого вещества по контрлатеральному контуру большеберцовой кости на этом же уровне в единицах Хаунсфилда, K — относительный коэффициент. Данные по обеим группам представлены на рис. 2. Как видно из графиков, в течение 2-летнего периода наблюдения у большинства пациентов плотность губчатого вещества менялась незначительно и в обеих группах была примерно одинаковой. При этом у 2 пациентов группы А и 1 пациента группы Б с полной биодegradацией фиксатора мы наблюдали следующий феномен: плотность губчатого вещества в проекции



А

Б

В

винта приобрела отрицательные значения (от -15HU до -120HU). При сопоставлении с данными магнитно-резонансной томографии указанная зона интереса имела МР-сигнал, гипоинтенсивный губчатому веществу кости, и только незначительные парамагнитные артефакты указывали на местоположение винта (рис. 3).

Состояние большеберцового костного канала

Состояние большеберцового канала оценивали по данным компьютерной томографии, которые затем сопоставлялись с МР-томограммами этих же пациентов.

По данным КТ мы измеряли диаметр большеберцового тоннеля в шести точках. Референсные значения устанавливались по оси костного канала в аксиальной и сагиттальной проекциях на середине винта, посередине костного канала и выходе на суставную поверхность. Полученные измерения затем сопоставляли с протоком операции (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы, в течение 2 лет после операции у всех пациентов большеберцовый тоннель приобретал эллипсовидную форму. Процесс начинался с середины костного канала через 6 месяцев

Рис. 3
Компьютерные и магнитно-резонансные томограммы пациента группы А через 2 года после пластики ПКС
А — отсутствие визуализации винта (треугольная стрелка)
Б — плотность губчатого вещества и внутриканальных тканей на уровне винта
В — зона винта на T2 TSE (стрелка)

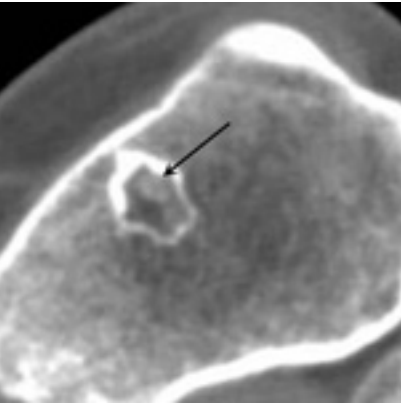
Таблица 3
Изменение диаметра большеберцового костного канала по сравнению с интраоперационным по данным КТ (в мм)

	Группа А			Группа Б		
	6 мес	12 мес	24 мес	6 мес	12 мес	24 мес
Аксиальная проекция						
Середина винта	±0,5	±0,5	±0,5	±0,5	±0,5	±0,5
Середина костного канала	±0,5	±0,5-1,5	±1-1,5	±0,5	±0,5-1	±0,5-1
Выход на суставное плато	±1-1,5	±1,5-2	±2-4	±1-1,5	±1-1,5	±2-3
Сагиттальная проекция						
Середина винта	±0,5	±0,5	±0,5-1	±0,5	±0,5	±0,5-1
Середина костного канала	±0,5	±0,5	±1-2	±0,5	±0,5	±1
Выход на суставное плато	±1-1,5	±1-1,5	±1-2	±0,5-1	±0,5-1	±1-3

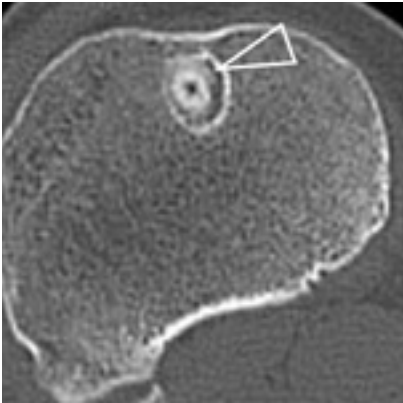
Таблица 4
Остеоиндукция на уровне винта по данным КТ

	Группа А			Группа Б		
	6 мес	12 мес	24 мес	6 мес	12 мес	24 мес
1 степень	15	2	2	13	2	1
2 степень	—	10	9	2	9	8
3 степень	—	3	4	—	4	6
4 степень	—	—	—	—	—	—

Биоразлагаемые винты in vivo
подвергаются трансформации
внутри большеберцового
канала, однако сроки
окончания этого процесса явно
превышают 2 года



А



В

Рис. 4
Компьютерные томограммы
пациентов группы Б через 2 года
после пластики ПКС
А — отсутствие визуализации
винта и 2 степень остеиндукции
(черная стрелка)
В — нечеткие контуры винта
и 3 степень остеиндукции
(треугольная стрелка)

после операции. Максимальная трансформация отмечалась на уровне суставной поверхности и оставалась достаточно стабильной на протяжении всего периода наблюдений в обеих группах. При сопоставлении с данными магнитно-резонансной томографии, большеберцовый тоннель у всех пациентов сохранял гипointенсивный МР-сигнал на всех импульсных последовательностях, без кистозной трансформации и жидкостных включений. Анализируя наши результаты и сопоставляя их с литературными данными [10, 12, 13], мы можем констатировать факт, что большеберцовый костный канал подвергается изменениям в течение 2 лет после операции, независимо от состава фиксирующего винта. При этом клинически данная ситуация в нашем исследовании никак не проявлялась.

КОСТНАЯ АССИМИЛЯЦИЯ
НА УРОВНЕ ВИНТА

При анализе костной ассимиляции мы опирались на работы E. Barber и W. Doscery [14], которые по данным компьютерной томографии разработали следующую шкалу степеней остеиндукции:

- 1. Отсутствие или минимальная оссификация внутри костного канала, заполненного мягкими тканями;
- 2. Прерывистая оссификация с широким гиподенсным ободком;

- 3. Выраженная оссификация с тонким гиподенсным ободком;
- 4. Полная оссификация с расплывчатыми границами костного канала.

Наши данные представлены в таблице 4. При этом у 1 пациента из группы А с полной биodeградацией фиксатора отмечалась только 1 степень остеиндукции (см. рис. 3В), у другого — 3 степень. У пациента группы Б с полной трансформацией винта отмечалась 2 степень остеointеграции (рис. 4А). При этом в обеих группах через 2 года после операции отмечались преимущественно 2 и 3 степени остеиндукции (рис. 4В), что говорит о хорошей костной ассимиляции, независимо от стадии биodeградации фиксатора и его состава.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе нашего исследования мы сделали следующие выводы. Биоразлагаемые винты in vivo подвергаются трансформации внутри большеберцового канала, однако сроки окончания этого процесса явно превышают 2 года. Трансформация биоразлагаемого винта и костная ассимиляция являются независимыми процессами. В нашем исследовании мы не получили данных, подтверждающих существенное влияние биоразлагаемого материала на скорость остеointеграции в первые 2 года после операции. Влияния губчатого вещества на процессы биodeградации фиксатора и костную ассимиляцию мы не зафиксировали. За первые 2 года после операции большеберцовый костный канал приобретал эллипсовидную форму, что, однако, не отражалось на процессах трансформации винта и остеointеграции.

Статья по оригинальному исследованию
была опубликована в журнале «Клиническая
практика» № 4, 2016.

Литература

- 1. Kulkarni R., Pani K., Neuman C., et al. Poly lactic acid for surgical implants // Arch Surg. 1966. No. 93. P. 839-843.
- 2. Barber F., Elrod B., McGuire D., Paulos L. Preliminary results of an absorbable interference screw // Arthroscopy. 1995. № 11. P. 573-588.
- 3. Brand J., Nyland J., Caborn D., Johnson D. Soft tissue interference fixation: bioabsorbable screw versus metal screw // Arthroscopy. 2005. No. 21 (8). P. 911-916.
- 4. Bostman O. Osteolytic changes accompanying degradation of absorbable fracture fixation implants // J Bone Joint Surg Br. 1991. No. 73. P. 679-680.
- 5. Sanchis-Alfonso V., Tinto-Pedrerol M. Femoral interference screw divergence after anterior cruciate ligament reconstruction provoking severe anterior knee pain // Arthroscopy. 2004. No. 20 (5). P. 528-531.
- 6. Scioscia T., Giffin J., et al. Potential complication of bioabsorbable screw fixation for osteochondritis dissecans of the knee // Arthroscopy. 2001. No. 17 (2). P. 7-11.
- 7. Shafer B., Simonian P. Broken poly-L-lactic acid interference screw after ligament reconstruction // Arthroscopy. 2002. No. 18 (7). P. 35-37.
- 8. Tecklenburg K., Burkart P., Hoser C., Rieger M., Fink C. Prospective evaluation of patellar tendon graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction comparing composite bioabsorbable and allograft interference screws // Arthroscopy. 2006. No. 22. P. 993-999.
- 9. Johnston M., Morse A., Arrington J., Pliner M., Gasser S. Resorption and remodeling of hydroxyapatite-poly-L-lactic acid composite anterior cruciate ligament interference screws // Arthroscopy. 2011. No. 27. P. 1671-1678.
- 10. Ntagiopoulos P., Demey G., Tavernier T., Dejour D. Comparison of resorption and remodeling of bioabsorbable interference screws in anterior cruciate ligament reconstruction // Int Orthop. 2015. No. 3. P. 697-706.
- 11. Kontakis G., Pagkalos J., Tosounidis I., et al. Bioabsorbable materials in orthopaedics // Acta Orthop Belg. 2007. No. 73. P. 159-169.
- 12. Bourke H., Salmon L., Waller A., et al. Randomized controlled trial of osteoconductive fixation screws for anterior cruciate ligament reconstruction: a comparison of the Calaxo and Milagro screws // Arthroscopy. 2013. No. 29. P. 74-82.
- 13. Barth J., Akritopoulos P., Graveleau N., Barthelemy R., et al. Efficacy of osteoconductive ceramics in bioresorbable screws for anterior cruciate ligament reconstruction // Orthopaedic Journal of Sports Medicine. 2016. No. 4. P. 720-724.
- 14. Barber E., Doscery W. Long-term absorbtion of poly-L-lactic acid interference screws after anterior cruciate ligament reconstruction // Arthroscopy. 2008. No. 2. P. 370-373.



Важные отраслевые события 2020 / ноябрь



13–14 НОЯБРЯ

Москва / AZIMUT Hotel Olympic Moscow
2020.trauma.pro
«ТРАВМА 2020:
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»
 Международная конференция

Этой осенью травматологи и ортопеды, а также врачи смежных специальностей соберутся на традиционном профессиональном мероприятии. Организаторами конференции в этом году выступают: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы, НИИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES), АО ТРАВМА Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Медицинский факультет университета Цюриха (Швейцария), Российская ассоциация хирургов стопы и голеностопного сустава (RUSFAS), Профессиональный клуб травматологов-ортопедов TRAUMA.CLUB, Национальное общество «Ассоциация ортопедов Израиля», Политравма Курс (Polytrauma Course).

Программный комитет продолжает готовить для участников научную программу конференции. Вас ждут: уникальный междисциплинарный курс политравмы от профессора Х. К. Папе; АО симпозиум: лечение хирургической инфекции под председательством А. А. Плащинского; конгресс Trauma spine под руководством С. В. Колесова; гостевая секция Евразийского ортопедического форума под руководством Л. К. Брижана и др.

ОСНОВНЫЕ СЕКЦИИ:

- / Повреждение костей таза
- / Все о травме проксимального отдела плеча
- / Лечение повреждений акромиально-ключичного сочленения
- / Военно-полевая хирургия и хирургия повреждений
- / Травма дистального отдела лучевой кости у немолодого пациента
- / Повреждение крестца: от неотложного состояния до последствий
- / Лечение малых переломов у пациентов с политравмой
- / Микрохирургия кисти

МОДЕРАТОРЫ СЕКЦИЙ:

И. И. Беленький, С. А. Божкова, Л. К. Брижань, А. А. Ветошкин, И. О. Голубев, А. А. Гринь, А. В. Губин, А. К. Дулаев, А. В. Жаглин, А. А. Завражных, В. Ю. Карпенко, С. В. Колесов, С. С. Копенкин, Ф. Л. Лазко, Г. В. Лобанов, А. В. Мазалов, Г. Н. Мачак, А. А. Очуренко, Х. К. Папе, А. А. Плащинский, В. Г. Процко, Р. Пфайфер, А. В. Розанов, С. С. Родионова, И. М. Самохвалов, М. А. Страхов, В. В. Хоминец, А. В. Цискарашвили, Х. Штаркер.

Следите за новостями на сайте: **2020.trauma.pro**
 По вопросам участия обращайтесь: **info@trauma.pro**

VII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРИТУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
 28-30 сентября 2020



VII RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SKELETAL DISEASES

2020 September 28-30

ONLINE

РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ – ВПЕРВЫЕ ONLINE



3 ДНЯ НАУЧНОЙ
ПРОГРАММЫ



ВОПРОСЫ СПИКЕРАМ
В РЕЖИМЕ ONLINE



ВИРТУАЛЬНАЯ
ВЫСТАВКА СПОНСОРОВ



ПОСТЕРНАЯ
СЕССИЯ



КОНКУРС
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ



БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ О КОНГРЕССЕ
НА САЙТЕ РАОП: **OSTEOPOROSZ.RU**





издательский дом **Лидер
Мнений**

Визуальные решения ваших идей

Издательский дом «Лидер Мнений»
производит печатную продукцию для компаний
и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам
при заказе научной литературы и материалов для
научных конференций.

**Дизайн, редакция, корректура,
верстка, печать и доставка:**

монографии / книги / журналы / отчеты /
буклеты / брошюры / корпоративный стиль /
сувенирная продукция / календари / баннеры /
корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 926 317 44 45

+7 903 966 92 72

Писать: opinionleaderjournal@gmail.com



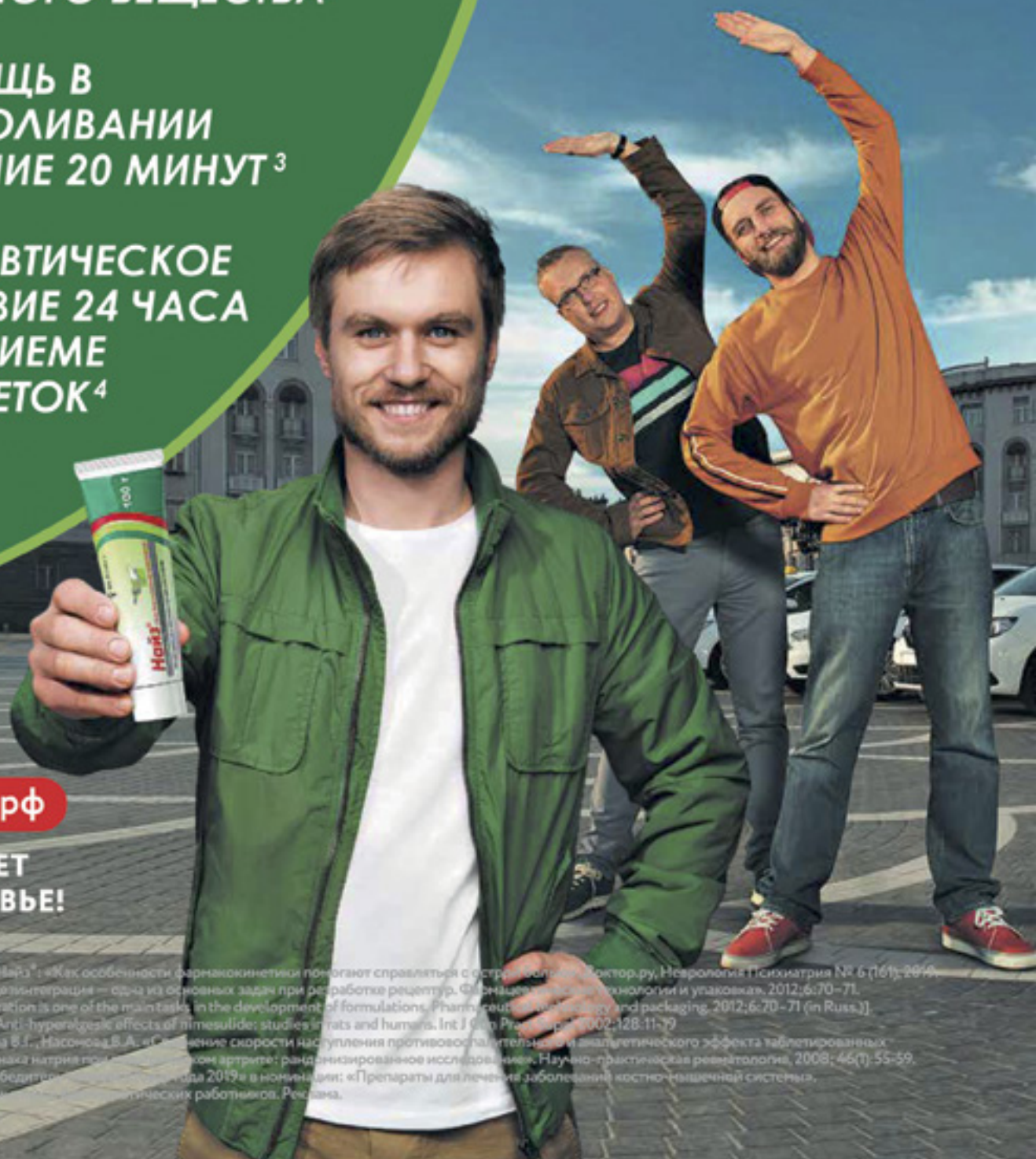
 **SOLOPHARM**

SOLOPHARM — крупнейшая фармацевтическая компания, лидер по производству жидких лекарств в России. Новый современный фармацевтический завод Solopharm по производству жидких стерильных лекарств спроектирован и построен в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice), а также требованиями действующих в Российской Федерации норм и законов

Завод Solopharm по производству жидких стерильных лекарств был построен в 2013 году по международным стандартам качества GMP с использованием технологии чистых помещений. На заводе установлено современное высокотехнологичное европейское оборудование, новейшие системы нагрева, вентиляции и подготовки воды. Это позволяет разнообразить выпускаемую продукцию и производить лекарства в уникальной упаковке без консервантов. Компания Solopharm имеет свой R&D отдел и лаборатории, которые обеспечивают фармацевтическую разработку полного цикла и осуществляют контроль качества поступающего сырья, всех стадий производства и продукции на выходе.
ООО «Гротекс» в Санкт-Петербурге. Адрес: 195279 Россия, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., дом 71, корпус 2, литера А. Тел.: +7 (812) 385 47 87

НАЙЗ® – СИЛА 3D - ЭФФЕКТА¹

- УСКОРЕННОЕ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА²
- ПОМОЩЬ В
ОБЕЗБОЛИВАНИИ
В ТЕЧЕНИЕ 20 МИНУТ³
- ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ 24 ЧАСА
ПРИ ПРИЕМЕ
2 ТАБЛЕТОК⁴



найзпро.рф

**РАБОТАЕТ
НА ЗДОРОВЬЕ!**

1. 3D-эффект препарата Найз®: «Как особенности фармакокинетики помогают справиться с острой болью», Доктор.ру, Неврология/Психиатрия № 6 (161), 2019.
2. Воллер Р. «Быстрая дегидратация — одна из основных задач при разработке рецептур. Формирование новой технологии и упаковки», 2012; 6:70–71.
[Volmer R. Rapid disintegration is one of the main tasks in the development of formulations. Pharmacy technology and packaging, 2012; 6:70–71 (in Russ.).]
3. Bianchi M, Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. Int J Gen Pract 2002; 128:11–20.
4. Кудяева Ф.М., Барокова В.Г., Насонов В.А. «Снижение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нimesулидов и диклофенака натрия при лечении остеоартрита: рандомизированное исследование». Научно-практическая ревматология, 2008; 46(1): 55–59.
5. Найз® и Найз® гель – победители конкурса «Золотая звезда 2019» в номинации: «Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы». Информация для медицинских работников. Реклама.