

Д. В. МУРИН¹, Д. А. ЗЕЛЯНИН¹, А. А. БИЧЕВ²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н. Э. Баумана»

Департамента здравоохранения Москвы, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Техника хондропластики Amic-plus: на пути к новому «золотому стандарту»

Мурин Дмитрий Валерьевич

к. м. н., ортопед, заведующий кабинетом артроскопии ГБУЗ ГКБ № 29 имени Н. Э. Баумана ДЗМ

E-mail: dimamurin@mail.ru

Резюме. В представленной обзорной статье обосновывается переход от стандартной техники AMIC® к усиленной технике, которая известна под названием AMIC-plus. Приводятся аргументы, основанные на экспериментальных и клинических данных, в пользу техники AMIC-plus как методики, позволяющей более полно раскрыть репаративный потенциал стандартной техники AMIC® и преодолеть ее недостатки. Рассмотрено применение обогащенной тромбоцитами плазмы как регенеративного индуктора и костного мозга как источника мезенхимальных стволовых клеток (MSCs) для задач восстановления хрящевой ткани, а также обосновано предпочтение крыльев подвздошной кости как источника MSCs.

Ключевые слова: гонартроз, хондропластика, локальные костно-хрящевые дефекты, обогащенная тромбоцитами плазма, мезенхимальные стволовые клетки, костный мозг.

D. V. MURIN¹, D. A. ZELIANIN¹, A. A. BICHEV²

¹ N. E. Bauman's City Clinical Hospital № 29, Moscow

² A. I. Eudokimov's Moscow Medical-Stomatological University, Moscow

Amic-plus chondroplasty: on the way to a new golden standard

Dmitry V. Murin

MD, PhD, orthopedist, Head of Arthroscopy Unit, N. E. Bauman's City Clinical Hospital № 29

E-mail: dimamurin@mail.ru

Summary. In the present review, the conversion from the standard AMIC® technique to its augmented version known as «AMIC-plus» was justified. Arguments for the AMIC-plus application based on the data from experimental investigations and clinical trials were presented. AMIC-plus was proposed as a procedure allowing to unlock more fully the reparative potential of the standard AMIC® technique and to overcome its shortcomings. The platelet rich plasma application as a regenerative inductor, and the bone marrow aspirate concentrate as a source of mesenchymal stem cells (MSCs) for chondral tissue regeneration purposes were observed. The relevance of the iliac bone crest as a source of MSCs for the augmented technique was justified.

Key words: gonarthrosis, chondroplasty, local chondral defects, platelet rich plasma, mesenchymal stem cells, bone marrow.

Повреждения хряща коленного сустава являются широко распространенной проблемой. В зоне локального повреждения суставного хряща нет естественного механизма стимуляции процессов восстановления. Сами хондроциты не обладают способностью перемещаться в зону дефекта из неповрежденных участков [59]. Поэтому спонтанное излечение поражений суставного хряща маловероятно. Вследствие неспособности хрящевой ткани к самовосстановлению локальные дефекты выступают фактором риска для дальнейшей дегенерации. Они могут прогрессировать, становясь более обширными и глубокими, провоцируя развитие вторичного гонартроза, который проявляется болевым синдромом, ограничивает подвижность в суставе, вызывает нарушения статодинамических функций и впоследствии может явиться основанием для установления инвалидности. Хирургическая коррекция таких дефектов представляет большую проблему в ортопедии [10].

Конечной целью лечения повреждений хрящевой ткани крупных суставов являются регенерация хряща в месте

дефекта и полная интеграция регенерата с окружающим сохранным хрящом, результатом чего выступает восстановление функции сустава. В настоящее время в этой связи широко распространено использование технологии AMIC®.

Техника хондропластики AMIC® входит в семью матрикс-вспомогательных техник, которые комбинируют регенеративный потенциал, создаваемый клеточным пулом (недифференцированными и терминально/полностью дифференцированными клетками), с эффектом специфической матрицы, способной индуцировать процесс дифференцировки. Технику хондропластики AMIC® ортопеды, как правило, относят к методикам «Стимуляция костного мозга», поскольку эволюционно она является усовершенствованием техники микрофрактур (микрореломов, MFx) [1, 3]. Используемая в ней мембрана из коллагена I/III типа свиного происхождения (Chondro-Gide®, Geistlich Pharma AG) необходима для того, чтобы создать оптимальное защищенное микроокружение для индукции/активации клеток-предшественников, которые выходят с кровью из

микротрещин (микрофрактур) и дифференцируются под влиянием окружающих хрящевых клеток (хондроцитов). В отличие от других матрикс-вспомогательных техник, где используют культивацию аутологических хондроцитов *in vitro* (ACI/MACI), AMIC® выполняется в один этап, сокращая затраты и уменьшая дискомфорт у пациентов. В данной технологии также отсутствуют недостатки в виде болевого синдрома на месте забора костно-хрящевых столбиков и возможного кровотечения из донорского участка в послеоперационный период [26].

Как и всякий метод, техника AMIC® имеет определенный процент неудач и/или осложнений.

Существующие проблемы

Техники микрофрактур и AMIC® в лечении повреждений хрящевой ткани с большой долей вероятности могут провоцировать развитие патологии субхондральной кости. В частности, уровень вероятности развития субхондральных кист колеблется, по разным данным, от 38 до 92 % [5, 29, 36, 61]. Если перед микрофрактурированием удалять кальцифицированный хрящевой слой, возможно также утолщение субхондральной кости в области дефекта [25, 29]. Причина и механизм этого процесса после выполнения MFx пока неясны, однако это может происходить из-за сочетания увеличенного давления синовиальной жидкости и костной резорбции, индуцированной цитокинами (интерлейкины IL-1 и IL-6, фактор некроза опухоли alpha, RANKL из синовиальной жидкости) при посредстве остеокластов за счет проникновения синовиальной жидкости в субхондральную кость [7, 32, 74, 76].

Целостность субхондральной кости является значимым фактором успеха восстановления поврежденного хряща [31, 37, 44]. Ее компоненты (субхондральная пластинка и субхондральная спонгиоза) играют ключевую роль в механической и метаболической поддержке суставного хряща [39, 38]. Ее структурные изменения в зоне дефекта, в частности остеофиты, резорбция и кисты, как это было недавно показано, могут наблюдаться и в животных моделях, и у пациентов после выполнения микропереломов с целью стимуляции костного мозга [19, 62, 68].

В результате применения коллагеновой матрицы Chondro-Gide® по технике AMIC® вновь образованная ткань, закрывающая дефект суставной поверхности, лишь в 51,5 % случаев может представлять собой образование со свойствами гиалинового хряща. В остальных же случаях получаемая в результате ткань имеет характер как смешанной хрящеподобной, так и волокнистой в 18,2 % и 30,3 % случаев соответственно [34]. Некоторые специалисты более категоричны в своих оценках и указывают, что в силу данных фактов такая ткань не может считаться полноценно хрящевой [25].

С возрастом у человека происходит ряд изменений в дифференцировке, пролиферации, присоединении, физиологическом старении или самообновлении, а также снижении количества мезенхимальных стволовых клеток (MSCs), для миграции которых в зону дефекта и выполняются микропереломы субхондральной кости [17, 66]. Cavallo с коллегами в своем исследовании показали отрицательную корреляцию между дифференцировкой MSCs по остеогенному пути и возрастом пациента [15]. Обусловленная возрастом атрофия MSCs ранее была представлена как возможная причина сниженного числа клеток-предшественников и ухудшения регенерации кости [9]. Клинически это может выражаться в более худших результатах хондропластики у пациентов старше 45 лет по сравнению с молодыми [52].

Поскольку биопсия в зоне закрытия дефекта при резорбции коллагеновой мембраны Chondro-Gide® показывает преобладание гиалиноподобного хряща в глубоких и средней трети толщины хряща слоях [34], это указывает на то, что субхондральная кость и нативная хрящевая

ткань являются основными источниками регенерации при повреждениях хряща. Логично предположить, что привнесенное биохимическое или биологическое влияние на эти области позволит избежать вышеперечисленных недостатков техники AMIC®.

Один из простых путей преодоления проблем

Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) многие десятилетия используется в качестве усилителя регенерации тканей при различных патологиях, от трофических язв до косметологии. Например, она показывает хорошие результаты в ускорении заживления повреждений при заболеваниях сухожилий, связок, мышц, а также хороший эффект на хрящевой ткани [43].

Замечено, что внутрисуставные инъекции обогащенной тромбоцитами плазмой с целью лечения фокальных и начальных стадий остеоартрита (ОА) достоверно уменьшают болевой синдром, улучшают подвижность сустава и качество жизни пациента [11]. Хотя это и выглядит многообещающе, большинство литературных данных указывают на то, что такой эффект PRP имеет довольно короткий срок действия – около 12 месяцев [11, 23]. Однако в моделях на животных с использованием коллагеновых матриц для закрытия дефектов хряща добавление PRP существенно улучшает характеристики регенерации хрящевой ткани [65, 73]. Данные обстоятельства резонно побуждают на использование PRP в стандартной технике AMIC®.

Техника AMIC® с использованием коллагеновой матрицы Chondro-Gide и в сочетании с обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) впервые в клиническом применении была выполнена исследователями Университета Гента (Бельгия), которые первыми получили результаты такой комбинации в 2008 году. С легкой руки одного из авторов, Aad Dhollander, техника была названа AMIC-plus [24]. Комбинация техники AMIC® с PRP в исследовании Dhollander показала улучшение клинических результатов у всех исследуемых пациентов и устойчивое сохранение их в течение 2-3 лет.

Даже в случае одной только техники микрофрактур (MFx) без коллагеновой матрицы при нанесении PRP в зону повреждения образуемая в результате восстановления ткань, хотя и дискретно, незначительно и очагами, но приобретает свойства нормальной хрящевой ткани. В тестах на животных Giuseppe Milanос коллегами показали, что через шесть месяцев после обработки дефекта суставного хряща по технике MFx в сочетании с PRP происходит восстановление хряща, и неудача только в одном случае микрофрактурирования. На гистологических препаратах в первом случае в толще новой ткани появляется множество хондроцитоподобных клеток, а сама образующаяся *de novo* в зоне дефекта хряща ткань уже почти полностью покрывает дефект и частично интегрируется с окружающим здоровым хрящом в радиальной зоне. Гистологически в ней обнаруживается большое число хорошо организованных в виде столбчатых скоплений хондроцитоподобных клеток с редкими клеточными кластерами в радиальной зоне. Интеграция с окружающим хрящом особенно выражена в поверхностных слоях. Окружающий хрящ «натекает» на зону дефекта, в нем активно идет клеточная пролиферация с формированием клеточных кластеров. Толщина вновь образованной ткани в конце периода наблюдений становится максимально близкой к толщине окружающей дефект хрящевой ткани. На гистологии хорошо просматривается субхондральный слой, характер восстановления которого, однако, может быть неоднороден [54]. Применение PRP также показывает прекрасные результаты по регенерации хряща относительно контроля при остеохондральной трансплантации [71].

Сами тромбоциты из PRP напрямую не участвуют в регенерации, однако являются транспортным сред-

ством переноса необходимых для этого тканевых факторов. Тромбоцитарные альфа-гранулы представляют собой микровезикулы размером 300–500 нм с белками, коих разновидностей насчитывается порядка 284 [47]. Среди них представлены уже всем известные биоактивные молекулы (адгезивные белки фибриноген и фактор von Willebrand), а также рецепторы и факторы свертывания (V, XI, XIII и протромбин), фибринолитические факторы (антитромбин, плазмин и плазминоген), мембранные гликопротеиды и факторы роста [8]. Факторы роста, содержащиеся в альфа-гранулах, включают в себя: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий ростовой фактор бета TGFβ-1, васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и эпидермальный фактор роста (EGF). Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) не представлен в гранулах тромбоцитов, но он есть в плазме крови.

Факторы роста и противовоспалительные белки оказывают терапевтическое действие на субхондральные слои и на остальную хрящевую ткань, снижая выраженность остеоартроза (воспаления). Так, тромбоцитарный фактор роста PDGF – неотъемлемый участник клеточной пролиферации, хемотаксиса, клеточной дифференцировки и ангиогенеза [18, 69]. PRP запускает клеточную пролиферацию остеобластов человека именно за счет PDGF, bFGF и TGFβ-1 [45]. Усиление клеточной пролиферации – это один из путей, по которому PRP улучшает заживление тканевой опорно-двигательного аппарата.

Факторы роста (TGFβ, VEGF, эпидермальный фактор роста EGF и ряд других тканевых стимулов) [12, 14] благодаря межклеточным взаимодействиям между MSC и хондроцитами влияют на хондрогенную дифференциацию и формирование хрящевого матрикса [22, 78].

TGFβ1, как было обнаружено, уменьшает экспрессию гена коллагена I типа, активирует экспрессию гена коллагена II типа и агреганов [80]. Более того, TGFβ1 работает во взаимосвязи с базовым фактором Fibroblast Growth Factor (FGF2), который содействует миграции стромальных клеток в место повреждения [58, 72].

Число тромбоцитов в PRP положительно коррелирует с содержащейся в них концентрацией факторов роста [45, 49, 67], однако возможны индивидуальные вариации концентрации факторов роста, высвобождаемых из гранул.

Второе применение AMIC-plus также было весьма обнадеживающим. Alberto Siclari с коллегами показали, хотя также без группы сравнения, как и у Dhollander, что у 52 пациентов с дефектами хряща коленного сустава (техника имплантации коллагеновой матрицы + PRP) получено достоверное улучшение баллов клинических исходов лечения начиная с 3-го месяца после операции, которое было стабильным в течение 12 месяцев [70].

Следующий шаг

Однако, как было сказано выше, проблема регенерации хряща при остеоартрозе (ОА), а также закрытия травматических дефектов хряща у пожилых пациентов состоит в том, что субхондральный слой кости претерпевает патологические (дегенеративные) изменения [52]. Поэтому количество клеток-предшественников, поступающих в зону дефекта из микропереломов, может быть в силу этого снижено относительно нормы. Тромбоцитарные факторы PRP модулируют пролиферативную активность клеток-предшественников (в том числе синовиальных стволовых клеток), индуцируют хондрогенную дифференциацию этих клеток *in vitro* [75]. Однако при их малом количестве и эффект такой терапии будет незначителен. Поскольку симптоматические и структурные улучшения были отмечены в сериях случаев с использованием комбинации PRP с MSCs [41], многие специалисты вместо PRP периферической крови предпочитают применять аспират костного мозга (Bone Marrow Aspirate Concentrate, или BMC/BMAC).

Цель применения BMC в одноэтапной процедуре хондропластики – доставить к хрящевому дефекту большое количество (во много раз выше, чем в норме) мультипотентных стволовых клеток, способных к дифференциации в хрящевую клеточную линию, и таким образом значительно повысить эффективность лечения по закрытию хрящевого дефекта.

Первичная активность MSCs (помимо регенеративной) – противовоспалительная, антиапоптозная и антифиброзная [13]. Комбинация PRP с MSCs при внутрисуставных инъекциях увеличивает экспрессию коллагена II типа и снижает апоптоз хондроцитов [53]. Из сравнительного анализа хондрогенной способности разных MSCs, локализуемых в костном мозге и жировой ткани, следует, что костномозговые MSCs имеют наивысшую хондрогенную прогениторную способность [4, 21, 40, 42, 81]. В этой связи костный мозг как источник MSCs наиболее предпочтителен по сравнению с другими тканями.

В тестах на животных проведение процедуры MFx в сочетании с аспиратом костного мозга дает существенно лучшие результаты регенерации хряща, чем просто MFx [28]. В случае применения коллагенового геля с коллагеном типа I и в смеси с BMC (или периостальными стволовыми клетками) вновь образованная ткань в зоне дефекта больше близка к нормальному хрящу, а в случае использования стволовых клеток отмечается полное восстановление субхондрального слоя [77]. Можно предположить, что такой эффект – стойкая закономерность и что качество и количество клеток-предшественников в зоне дефекта напрямую влияют на качество образованной де novo ткани, закрывающей дефект хряща.

После внутрисуставного введения BMC купирование болевого синдрома у пациентов, как правило, происходит в 75 % случаев [60] и длится около 6 месяцев [27]. В 2011 Centeno с соавт. опубликовали результаты наблюдения MSCs-терапии в виде внутрисуставной инфузии BMC у 339 пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Было показано, что из тех пациентов, что нуждались в эндопротезировании сустава (69 % общей когорты), необходимость в операции подтвердили только 6,9 %. Около 60 % пациентов сообщили об ослаблении болевого синдрома вдвое, а 40 % заявили о почти полном исчезновении болей к 11-му месяцу наблюдения [16].

Успех подобной комбинационной терапии также подтвержден другой серией исследований, в которой MSCs комбинировались с тромбоцитарным лизатом и гиалуроновой кислотой с добавлением небольшой дозы дексаметазона [61]. Более того, опубликованы данные, что использование BMC в наивысшей степени противодействует негативным явлениям в субхондральной кости при моделировании техники MFx [30].

Таким образом, переход к технике AMIC-plus позволяет более полно раскрыть возможности матрикс-индуцированной хондропластики, которые при стандартном применении реализуются лишь на уровне нескольких процентов от общего потенциала.

Таблица 1. Цитограмма аспирата из крыла подвздошной кости и эпифиза бедренной кости

Тип клетки	Подвздошная кость	Субхондральная кость коленного сустава
Гранулоциты	52,16 %	54,6 %
Эритроциты	6,89 %	6,75 %
Бластные клетки	2,58 %	0,14 %
Лимфоциты	19,08 %	20,25 %
Моноциты	10,29 %	3,55 %

Таблица 2. Сравнительная характеристика различных источников аспирата костного мозга

№№	Наименование параметра	Подвздошная кость (крыло)	Бедренная кость	Берцовая кость
	Концентрация мононуклеаров (10 ⁶ /мл), m ± SD	10.05 ± 14.4, 0.67	0.67 ± 1.1	1.70 ± 4.8
	Жизнеспособность MSCs, доля %	90,95 %	81,18 %	83,63 %
	Успех культивации MSCs, доля %	90 %	71 %	47 %

Области забора аспирата костного мозга

Области забора BMAC для целей техники AMIC-plus выступают предметом споров среди специалистов. Мезенхимальные стволовые клетки являются основной целью при заборе биопсийного материала из губчатой кости для целей хондропластики. В аспиратах костного мозга MSCs после процесса повышения концентрации и удаления эритроцитарной массы, гранулоцитов, незрелых миелоидных прекурсоров и тромбоцитов с помощью центрифугирования составляют лишь от 0,001 до 0,01 % от общей массы мононуклеарных клеток (варьирует в зависимости от возраста пациента) [46, 64].

Поскольку число мононуклеарных клеток (MNC) в образцах костного мозга коррелирует с числом мезенхимальных стволовых клеток [35, 55, 56], информация о концентрации MNC в аспиrate позволяет оценивать концентрацию MSCs, представленных в нем. По литературным данным видно, что концентрация MSCs в костном мозге в зависимости от локализации источника сильно варьирует.

Laura de Girolamo с коллегами показали, что у пациентов в возрасте от 18 до 55 лет количество недифференцированных (бластных) клеток в аспиrate костного мозга из субхондрального слоя коленного сустава существенно ниже, чем в аспиrate из подвздошной кости (табл. 1) [20].

Из результатов Javier Narbona-Carceles по исследованию аспирата костного мозга у пациентов в возрасте от 64 до 75 лет (табл. 2) следует похожая картина: костный мозг из дистальной части бедренной кости и проксимальной берцовой содержит достоверно меньше мононуклеарных клеток ($p < 0,05$), чем из подвздошной кости. Разумно предположить, что концентрация самих MSCs полностью определяется той же зависимостью [57].

Средние концентрации мононуклеаров костного мозга варьируют в зависимости от локализации забора материала и возраста пациентов. Так, для пациентов возрастного диапазона от 60 до 74 лет их количество может быть $19,8 \times 10^6$ MNCs/ml и $16,9 \times 10^6$ MNCs/ml для тела позвонка и подвздошной кости соответственно [51], а для акромиона лопатки – в среднем $12,1 \times 10^6$ MNCs/ml [48]. В дистальном метафизе бедренной кости у пациентов в возрастном диапазоне от 52 до 64 лет на уровне концентрации мононуклеаров, по некоторым данным, составляет $13,5 \times 10^6$ cells/ml [6]. Для сравнения, в исследовании Narbona-Carceles (табл. 2) концентрация в дистальном метафизе бедренной кости была $0,67 \times 10^6$, что объясняется более старшей возрастной группой (64–75 лет). Как уже упомянуто выше, концентрация и пролиферативный потенциал MSCs снижаются с возрастом [33, 79], поэтому низкую концентрацию MNC можно объяснить именно возрастным фактором. Кроме того, объем аспирата в исследовании Javier Narbona-Carceles был ниже, чем тот, что использовался в упоминаемых опытах, что, по мнению исследователей, также может объяснять такое низкое значение. Тем не менее полученные сравнительные данные указывают на то, что метафиз бедренной кости является не самым лучшим источником BMAC для целей техники AMIC-plus, хотя получение аспирата из него намного безопаснее в плане опасных осложнений в виде скрытых кровотечений, чем забор BMAC из крыла подвздошной кости.

Выводы

Биомеханические особенности и свойства гиалиново-хряща, к сожалению, делают полное его копирование с помощью существующих хирургических техник крайне затруднительной задачей. В представленной работе мы постарались показать, что положительные клинические результаты использования распространенных на сегодня техник (микрофрактуринг, техника AMIC®, ACI/MACI) могут иметь существенно больший срок действия в случае применения с PRP и BMAC и что качество восстановленной хрящевой ткани может быть также существенно выше. Получаемые на сегодня клинические результаты составляют лишь незначительную долю реального возможного потенциала упомянутых техник. На наш взгляд, техника AMIC-plus имеет все шансы стать наиболее эффективным методом хондропластики среди современных методов, применяемых в России.

Литература

- Советников Н. Н., Кальсин В. А., Конопляников М. А., Муханов В. В. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности // Клиническая практика. 2013. № 1. С. 52–66.
- Anitua E., Sánchez M., Zaldueño M. M. et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors // Cell Prolif. 2009. Vol. 42 (2). Pp. 162–170.
- Bark S., Piontek T., Behrens P., Mkalaluh S., Varoga D., Gille J. Enhanced microfracture techniques in cartilage knee surgery: Fact or fiction? // World Journal of Orthopedics. 2014. Vol. 5 (4). Pp. 444–449.
- Barry F. P. Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells // Birth Defects Res C Embryo Today. 2003. Vol. 69 (3). Pp. 250–256.
- Beck A., Murphy D. J., Carey-Smith R., Wood D. J., Zheng M. H. Treatment of Articular Cartilage Defects With Microfracture and Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Leads to Extensive Subchondral Bone Cyst Formation in a Sheep Model // Am J Sports Med. 2016. Vol. 44 (10). Pp. 2629–2643.
- Beitzel K., McCarthy M. B., Cote M. P., Durant T. J., Chowaniec D. M., Solovyova O. et al. Comparison of mesenchymal stem cells (osteoprogenitors) harvested from proximal humerus and distal femur during arthroscopic surgery // Arthroscopy. 2013. Vol. 29 (2). Pp. 301–308.
- Benazzo F., Cadossi M., Cavani F., et al. Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep: effect of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields // J Orthop Res. 2008. Vol. 26 (5). Pp. 631–642.
- Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: Basic biology and clinical correlates // Blood Rev. 2009. Vol. 23 (4). Pp. 177–189.
- Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A. et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation // N Engl J Med. 1994. Vol. 331 (14). Pp. 889–895.
- Buckwalter J. A., Lane N. E. Athletics and osteoarthritis // Am J Sports Med. 1997. Vol. 25 (6). Pp. 873–881.
- Campbell K. A., Saltzman B. M., Mascarenhas R., Khair M. M., Verma N. N., Bach B. R. Jr., Cole B. J. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoar-

thritus? A systematic review of overlapping meta-analyses // *Arthroscopy*. 2015. Vol. 31 (10). Pp. 2036–2045.

12. Caplan A. I., Correa D. The MSC: an injury drugstore // *Cell Stem Cell*. 2011. Vol. 9 (1). Pp. 11–15.

13. Caplan A. I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine // *J Cell Physiol*. 2007. Vol. 213 (2). Pp. 341–347.

14. Caplan A. I. Mesenchymal stem cells. *J Orth Res*. 1991. Vol. 9 (5). Pp. 641–650.

15. Cavallo C., Desando G., Cattini L. et al. Bone marrow concentrated cell transplantation: rationale for its use in the treatment of human osteochondral lesions // *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013. Vol. 27 (1). Pp. 165–175.

16. Centeno C., Schultz J., Cheever M. Safety and complications reporting on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique // *Curr Stem Cell*. 2011. Vol. 5 (1). Pp. 81–93.

17. Chambers S. M., Goodell M. A. Hematopoietic stem cell aging: wrinkles in stem cell potential. *Stem Cell Rev*. 2007. Vol. 3 (3). Pp. 201–211.

18. Chung R., Foster B. K., Zannettino A. C., Xian C. J. Potential roles of growth factor PDGF-BB in the bony repair of injured growth plate // *Bone*. 2009. Vol. 44 (5). Pp. 878–885.

19. Cole B. J., Farr J., Winalski C. S., Hosea T., Richmond J., Mandelbaum B., De Deyne P. G. Outcomes After a Single-Stage Procedure for Cell-Based Cartilage Repair A Prospective Clinical Safety Trial With 2-year Follow-up // *Am. J. Sports Med*. 2011. Vol. 39 (6). Pp. 1170–1179.

20. de Girolamo L., Bertolini G., Cervellin M., Sozzi G., Volpi P. Treatment of chondral defects of the knee with one step matrix-assisted technique enhanced by autologous concentrated bone marrow: in vitro characterisation of mesenchymal stem cells from iliac crest and subchondral bone // *Injury*. 2010. Vol. 41 (11). Pp. 1172–1177.

21. De Ugarte D. A. et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow // *Cells Tissues Organs*. 2003. Vol. 174 (3). Pp. 101–109.

22. de Windt T., Saris D. B., Slaper-Cortenbach I. C. et al. Direct cell–cell contact with chondrocytes is a key mechanism in multipotent mesenchymal stromal cell-mediated chondrogenesis // *Tissue Eng Part A*. 2015. Vol. 21 (19–20). Pp. 2536–2547.

23. Dhillon M., Patel S., Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011. Vol. 19 (5). Pp. 863–864.

24. Dhollander A. A., De Neve F., Almqvist K. F., Verdonk R., Lambrecht S., Elewaut D. et al. Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011. Vol. 19 (4). Pp. 536–542.

25. Dorotka R., Bindreiter U., Macfelda K., Windberger U., Nehrer S. Marrow stimulation and chondrocyte transplantation using a collagen matrix for cartilage repair // *Osteoarthritis Cartilage*. 2005. Aug. Vol. 13 (8). Pp. 655–664.

26. Dugdale T. W., Noyes F. R., Styer D. Preoperative planning for high tibial osteotomy. The effect of lateral tibiofemoral separation and tibiofemoral length // *Clin Orthop Relat Res*. 1992. Vol. 274. Pp. 248–264.

27. Emadedin M., Aghdami N., Taghiyar L. et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis // *Arch. Iran Med*. 2012. Vol. 15 (7). Pp. 422–428.

28. Fortier L. A., Potter H. G., Rickey E. J., Schnabel L. V., Foo L. F., Chong L. R., Stokol T., Cheatham J., Nixon A. J. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model // *J Bone Joint Surg Am*. 2010. Vol. 92 (10). Pp. 1927–1937.

29. Frisbie D. D., Morisset S., Ho C. P., Rodkey W. G., Steadman J. R., McIlwraith C. W. Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses // *Am J Sports Med*. 2006. Vol. 34 (11). Pp. 1824–1831.

30. Gao L., Orth P., Müller-Brandt K., Goebel L. K., Cucchiari M., Madry H. Early loss of subchondral bone following microfracture is counteracted by bone marrow aspirate in a translational model of osteochondral repair // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. 45189 p.

31. Gomoll A. H., Madry H., Knutsen G., van Dijk N., Seil R., Brittberg M., Kon E. The subchondral bone in articular cartilage repair: current problems in the surgical management. *Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc*. 2010. Vol. 18 (4). Pp. 434–447.

32. Gowen M., Mundy G. R. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon-gamma on bone resorption in vitro // *J Immunol*. 1986. Vol. 136 (7). Pp. 2478–2482.

33. Grellier M., Bordenave L., Amedee J. Cell-to-cell communication between osteogenic and endothelial lineages: implications for tissue engineering // *Trends Biotechnol*. 2009. Vol. 27 (10). Pp. 562–571.

34. Haddo O., Mahroof S., Higgs D., David L., Pringle J., Bayliss M., Cannon S. R., Briggs T. W. The use of chondrocyte membrane in autologous chondrocyte implantation // *Knee*. 2004. Feb. Vol. 11 (1). Pp. 51–55.

35. Hernigou P., Poignard A., Beaujean F., Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells // *J Bone Joint Surg Am*. 2005. Vol. 87 (7). Pp. 1430–1437.

36. Hoemann C. D., Lafantaisie-Favreau C. H., Lascau-Coman V., Chen G., Guzman-Morales J. The cartilage-bone interface // *J. Knee Surg*. 2012. Vol. 25 (2). Pp. 85–97.

37. Hoemann C. D., Hurtig M., Rossomacha E. et al. Chitosan-glycerol phosphate/blood implants improve hyaline cartilage repair in ovine microfracture defects // *J Bone Joint Surg Am*. 2005. Vol. 87 (12). Pp. 2671–2686.

38. Imhof H., Breitenseher M., Kainberger F., Rand T., Trattig S. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Invest. Radiol*. 2000. Vol. 35 (10). Pp. 581–588.

39. Imhof H., Breitenseher M., Kainberger F., Rand T. & Trattig S. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 1999. Vol. 10 (3). Pp. 180–192.

40. Kern S., Eichler H., Stoeve J., Klüter H., Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue // *Stem Cells*. 2006. Vol. 24 (5). Pp. 1294–1301.

41. Koh Y. G., Jo S. B., Kwon O. R., Suh D. S., Lee S. W., Park S. H., Choi Y. J. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis // *Arthroscopy*. 2013. Vol. 29 (4). Pp. 748–755.

42. Lee R. H., Kim B., Choi I., Kim H., Choi H. S., Suh K., Bae Y. C., Jung J. S. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue // *Cell Physiol Biochem*. 2004. Vol. 14 (4–6). Pp. 311–324.

43. Lopez-Vidriero E., Goulding K. A., Simon D. A., Sanchez M., Johnson D. H. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment // *Arthroscopy*. 2010. Vol. 26 (2). Pp. 269–278.

44. Madry H., van Dijk C. N., Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc*. 2010. Vol. 18 (4). Pp. 419–433.

45. Markopoulou C. E., Markopoulos P., Dereka X. E., Pepelassi E., Vrotsos I. A. Effect of homologous PRP on proliferation of human periodontally affected osteoblasts. In vitro preliminary study. Report of a case // *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009. Vol. 9 (3). Pp. 167–172.

46. Martin D. R., Cox N. R., Hathcock T. L., Niemeyer G. P., Baker H. J. Isolation and characterization of multipotential mesenchymal stem cells from feline bone marrow // *Exp Hematol*. 2002. Vol. 30 (8). Pp. 879–886.

47. Maynard D. M., Heijnen H. F., Horne M. K., White J. G., Gahl W. A. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry // *J Thromb Haemost*. 2007. Vol. 5 (9). Pp. 1945–1955.

48. Mazzocca A. D., McCarthy M. B., Chowanec D. M., Cote M. P., Arciero R. A., Drissi H. Rapid isolation of human stem cells (connective tissue progenitor cells) from the proximal humerus during arthroscopic rotator cuff surgery // *Am J Sports Med.* 2010. Vol. 38 (7). Pp. 1438–1447.
49. McCarrel T., Fortier L. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression // *J Orthop Res.* 2009. Vol. 27 (8). Pp. 1033–1042.
50. McGonagle D., Jones E. A potential role for synovial fluid mesenchymal stem cells in ligament regeneration // *Rheumatology (Oxford).* 2008. Vol. 47 (8). Pp. 1114–1116.
51. McLain R. F., Fleming J. E., Boehm C. A., Muschler G. F. Aspiration of osteoprogenitor cells for augmenting spinal fusion: comparison of progenitor cell concentrations from the vertebral body and iliac crest // *J Bone Joint Surg Am.* 2005. Vol. 87 (2). Pp. 2655–2661.
52. McNickle A. G., L'Heureux D. R., Yanke A. B., Cole B. J. Outcomes of autologous chondrocyte implantation in a diverse patient population // *Am J Sports Med.* 2009. Vol. 37 (7). Pp. 1344–1350.
53. Mifune Y., Matsumoto T., Takayama K. et al. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair // *Osteoarthritis Cartilage.* 2013. Vol. 21 (1). Pp. 175–185.
54. Milano G., Sanna Passino E., Deriu L., Careddu G., Manunta L., Manunta A., Saccomanno M. F., Fabbriani C. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18 (7). Pp. 971–980.
55. Muschler G. F., Boehm C., Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume // *J. Bone. Joint. Surg. Am.* 1997. Vol. 79 (11). Pp. 1699–1709.
56. Muschler G. F., Nitto H., Boehm C. A., Easley K. A. Age- and gender-related changes in the cellularity of human bone marrow and the prevalence of osteoblastic progenitors // *J Orthop Res.* 2001. Vol. 19. Pp. 117–125.
57. Narbona-Carceles J., Vaquero J., Suárez-Sancho S., Forriol F., Fernández-Santos M. E. Bone marrow mesenchymal stem cell aspirates from alternative sources: is the knee as good as the iliac crest? // *Injury.* 2014. Vol. 45 (Suppl 4). Pp. S42–S47.
58. Ng F. et al. PDGF, TGF- β , and FGF signaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells (MSCs), p. transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of MSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages // *Blood.* 2008. Vol. 112 (2). Pp. 295–307.
59. Ochi M., Uchio Y., Kawasaki K., Wakitani S., Iwasa J. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee // *J Bone Joint Surg Br.* 2002. Vol. 84 (4). Pp. 571–578.
60. Orozco L., Munar A., Soler R. et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study // *Transplantation.* 2013. Vol. 95 (12). Pp. 1535–1541.
61. Orth P., Goebel L., Wolfram U. et al. Effect of subchondral drilling on the microarchitecture of subchondral bone: analysis in a large animal model at 6 months // *Am J Sports Med.* 2012. Vol. 40 (4). Pp. 828–836.
62. Orth P., Cucchiari M., Kohn D., Madry H. Alterations of the subchondral bone in osteochondral repair-translational data and clinical evidence // *Eur. Cell. Mater.* 2013. Vol. 25. Pp. 299–316.
63. Pak J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose derived stem cells: a case series // *J Med Case Rep.* 2011. Vol. 5. 296 p.
64. Pittenger M. F., Mackay A. M., Beck S. C., Jaiswal R. K., Douglas R., Mosca J. D., Moorman M. A., Simonetti D. W., Craig S., Marshak D. R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // *Science.* 1999. Vol. 284 (5411). Pp. 143–147.
65. Qi Y. Y., Chen X., Jiang Y. Z. et al. Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair // *Cell Transplant.* 2009. Vol. 18 (10). Pp. 1161–1169.
66. Roobrouck V. D., Ulloa-Montoya F., Verfaillie C. M. Self-renewal and differentiation capacity of young and aged stem cells // *Exp Cell Res.* 2008. Vol. 314 (9). Pp. 1937–1944.
67. Sánchez M., Anitua E., Azofra J., Andía I., Padilla S., Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices // *Am J Sports Med.* 2007. Vol. 35 (2). Pp. 245–251.
68. Saris D. B., Vanlauwe J., Victor J., Almqvist K. F., Verdonk R., Bellemans J., Luyten F. P.; TIG/ACT/01/2000&EXT Study Group. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture // *Am. J. Sports Med.* 2009. Vol. 37 (sup 1). 10S–19S.
69. Schmidt M. B., Chen E. H., Lynch S. E. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14 (5). Pp. 403–412.
70. Siclari A., Mascaro G., Gentili C., Cancedda R., Boux E. A cell-free scaffoldbased cartilage repair provides improved function hyaline-like repair at one year // *Clin Orthop Relat Res.* 2012. Vol. 470 (3). Pp. 910–919.
71. Smyth N. A., Haleem A. M., Murawski C. D., Do H. T., Deland J. T., Kennedy J. G. The effect of platelet-rich plasma on autologous osteochondral transplantation: an in vivo rabbit model // *J Bone Joint Surg Am.* 2013. Vol. 95 (24). Pp. 2185–2193.
72. Song Q. H., Klepeis V. E., Nugent M. A., Trinkaus-Randall V. TGF- β 1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing // *J Clin Pathol.* 2002. Vol. 55 (3). Pp. 164–176.
73. Sun Y., Feng Y., Zhang C. Q., Chen S. B., Cheng X. G. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects // *Int Orthop.* 2010. Vol. 34 (4). Pp. 589–597.
74. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6 // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993. Vol. 90 (24). Pp. 11924–11928.
75. Tang H. C., Chen W. C., Chiang C. W., Chen L. Y., Chang Y. C., Chen C. H. Differentiation Effects of Platelet-Rich Plasma Concentrations on Synovial Fluid Mesenchymal Stem Cells from Pigs Cultivated in Alginate Complex Hydrogel // *Int J Mol Sci.* 2015. Vol. 16 (8). Pp. 18507–18521
76. von Rechenberg B., Leutenegger C., Zlinsky K., McIlwraith C. W., Akens M. K., Auer J. A. Upregulation of mRNA of interleukin-1 and -6 in subchondral cystic lesions of four horses // *Equine Vet J.* 2001. Vol. 33 (2). Pp. 143–149.
77. Wakitani S., Goto T., Pineda S. J., Young R. G., Mansour J. M., Caplan A. I., Goldberg V. M. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage // *J Bone Joint Surg Am.* 1994. Vol. 76 (4). Pp. 579–592.
78. Wu L., Leijten J. C., Georgi N. et al. Trophic effects of mesenchymal stem cells increase chondrocyte proliferation and matrix formation // *Tissue Eng.* 2011. Vol. 17 (9–10). Pp. 1425–1436.
79. Zaim M., Karaman S., Cetin G., Isik S. Donor age and long-term culture affect differentiation and proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells // *Ann Hematology* 2012. Vol. 91 (8). Pp. 1175–1186.
80. Zhu Y. et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review // *Osteoarthritis Cartilage.* 2013. Vol. 21 (11). Pp. 1627–1637.
81. Zuk P. A. et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells // *Mol Biol Cell.* 2002. Vol. 13 (12). Pp. 4279–4295.

Chondro-Gide® (Хондро-Гайд®)

Коллагеновая матрица для регенерации хряща

Инновационный биологический метод лечения дефектов хряща голеностопного, коленного и тазобедренного суставов

- Одноэтапное, минимально инвазивное хирургическое лечение дефектов суставного хряща
- Переход от микрофрактурирования субхондральной кости к тканеинженерным техникам
- В основе метода лечения лежит хондрогенная стимуляция стволовых клеток пациента
- Уникальная двухслойная структура Chondro-Gide® обеспечивает естественную защиту "суперсгустка" из стволовых клеток и регенерацию его преобразование в гиалиновый хрящ
- Применение матрицы Chondro-Gide® делает лечение простым и экономичным
- Подтверждено успешным опытом клинического применения более 10 лет



Geistlich
Surgery

Geistlich-Pharma AG
Bahnhofstrasse 40
CH-6710 Wolfhusen
surgery@geistlich.com

AMIC® / AMIC® plus

Индукцированный на матрице аутохондрогенез



Гистологические исследования и клинические результаты при длительном наблюдении подтверждают эффективность использования коллагеновой матрицы Chondro-Gide® для лечения суставного хряща