

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.718.4-002.4-085.36

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-429-441>

Поступила в редакцию

Received

А. Э. Мурзич¹, О. Л. Эйсмонт¹, Я. И. Исайкина², Д. В. Букач¹, Р. С. Сироткин¹

¹Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии,
Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Минский район, Республика Беларусь

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Аннотация. Представлен аналитический обзор литературы и проанализированы собственные результаты хирургического лечения пациентов с остеонекрозом головки бедра у взрослых с применением малоинвазивных технологий. С помощью клинических шкал, рентгенографии, МРТ оценено состояние тазобедренного сустава 46 пациентов, которым была выполнена «core» декомпрессия в сочетании с костной пластикой (группа А, 31 пациент) и с применением мононуклеарных клеток костного мозга (группа В, 15 пациентов). Процент прогрессирования остеонекроза в течение периода наблюдения до 3 лет в группе А был выше, чем в группе В, где был использован концентрат костного мозга (38,7 и 26,7 % соответственно). Использованные методы лечения остеонекроза головки бедра малотравматичны, не имеют осложнений и позволяют отдалить выполнение эндопротезирования тазобедренного сустава. Применение аутологичных клеток костного мозга в дополнение к декомпрессии очага некроза создает предпосылки для улучшения результата костной регенерации некротической области.

Ключевые слова: некроз головки бедренной кости, декомпрессия, клетки костного мозга

Для цитирования: Клеточные технологии в лечении некроза головки бедренной кости / А. Э. Мурзич [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 429–441. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-429-441>

A. E. Murzich¹, O. L. Eismont¹, J. I. Isaykina², D. V. Bukach¹, R. S. Sirotkin¹

¹Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus

CELL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF FEMORAL HEAD OSTEONECROSIS

Abstract. The review of the literature data and our results of surgical treatment of femoral head osteonecrosis in adult patients with the minimally invasive technologies are presented in this article. Using clinical scales, X-rays, MRI, the hip joint condition of 46 patients who underwent “core” decompression in combination with bone plastic (group A, 31 patients) and bone marrow mononuclear cells (group B, 15 patients) were evaluated. The percentage of osteonecrosis progression during the observation period up to 3 years in group A was higher than in group B, where the bone marrow concentrate was used (38.7 and 26.7 %, respectively). The methods of treatment used for femoral head osteonecrosis are not traumatic, have no complications and allow delaying hip replacement. The use of autologous bone marrow cells, in addition to decompression of the necrosis focus, creates the prerequisites for a better outcome of bone regeneration of the necrotic area.

Keywords: femoral head osteonecrosis, decompression, bone marrow cells

For citation: Murzich A. E., Eismont O. L., Isaykina J. I., Bukach D. V., Sirotkin R. S. Cell technologies in the treatment of femoral head osteonecrosis. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 429–441 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-429-441>

Введение. Некроз головки бедренной кости (НГБК) – это тяжелая форма патологии тазобедренного сустава, характеризующаяся прогрессирующим течением с постепенным развитием коллапса нагрузочной части головки бедра, ее деструкции и вторичного коксартроза. В структуре всей ортопедической патологии доля НГБК составляет 1,5–2 % [1]. Более чем в 2/3 случаев пациентами являются люди молодого возраста от 30 до 45 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [2, 3]. Поскольку данная патология в основном затрагивает трудоспособное население, проблема ранней диагностики и лечения НГБК имеет высокое социально-экономическое значение.

В группу риска развития НГБК входят лица, длительно принимающие кортикостероидные препараты, злоупотребляющие алкоголем, перенесшие мочеполовые инфекции, болезни крови, воздействие радиации, а также пациенты после трансплантации органов, с хронической почечной недостаточностью, заболеванием эндокринных желез, сахарным диабетом и др. Несмотря на совершенствование методов диагностики, в половине случаев остеонекроз остается идиопатическим [4].

P. Hernigou с соавт. [5] установили, что в основе патогенеза НГБК лежит уменьшение в головке бедра активности остеобластов, а также популяции мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые рассматриваются как предшественники остеобластов. Наблюдалось полное отсутствие МСК в самом некротическом очаге поражения и значительная редукция количества клеток в проксимальной части бедренной кости, прилегающей к области некроза. При этом имеющиеся МСК обладали низким потенциалом к остеогенной дифференцировке. Все эти факторы способствовали замедлению процесса ремоделирования и прогрессированию некроза [6].

В эксперименте на животных A. Lebouvier с соавт. [7] описана эффективность лечения НГБК у свиней путем введения в головку бедренной кости как МСК свиньи, так и МСК человека. Авторы, используя методы полимеразной цепной реакции в реальном времени, цитометрии, гистологического анализа и гибридизации *in situ* (ISH), доказали отсутствие риска миграции клеток в другие органы и ткани, а также риска опухолевой трансформации при локальной доставке МСК. Объяснением может служить тропность МСК к костной ткани. В то же время известно, что при внутривенном или внутривенном введении отмечается высокий уровень распределения МСК в органы-«фильтры» (легкие, печень, почки, селезенка). Эффективность регенерации костной ткани головки бедра оценивали с помощью МРТ и гистологии. Введение аутологичных МСК в головку бедренной кости свиньи с НГБК показало начало заживления костной ткани через 2 недели с полным заживлением к 9-й неделе [7].

В последнее время среди методов хирургического лечения НГБК широкое распространение получила методика чрескожной «core» декомпрессии (Core Decompression, CD; в переводе на русский – сердцевина (ядра) декомпрессия, СД), которая предполагает не только уменьшение интрамедуллярного давления, но и приток живых клеток из областей, окружающих зону некротического поражения головки [8]. Учитывая, что при НГБК область поражения головки бедренной кости не изолирована, а часто затрагивает большую площадь головки и шейки, в которых количество остеогенных клеток также снижено, P. Hernigou [8] и V. Gangji с соавт. [9] установили, что декомпрессия в сочетании с трансплантацией концентрированного аутологичного костного мозга в головку бедренной кости необходима для восстановления уровня остеобластических клеток в очаге некроза.

В настоящее время основными источниками МСК для клинического применения являются костный мозг, жировая ткань, ткани плаценты. При этом полученные стволовые клетки, независимо от их происхождения, имеют сопоставимый остеогенный, хондрогенный и адипогенный потенциал *in vitro* [10]. К факторам, позволяющим использовать МСК в лечении заболеваний костно-суставной системы относятся:

- высокий пролиферативный потенциал, позволяющий получить *in vitro* многоклеточный биомедицинский продукт МСК;

- высокая пластичность клеток с конституционной направленностью к дифференцировке в остеогенном и хондрогенном направлениях;

- репаративные свойства, обеспеченные синтезом клетками широкого спектра молекул, стимулирующих пролиферацию эндогенных клеток-предшественников в пораженной ткани;

- противовоспалительный и антиапоптотический эффекты в месте введения;

- способность заселять искусственные носители, пролиферировать и дифференцироваться в их составе, образуя трехмерный клеточный имплант для последующей трансплантации в пораженную костную ткань;

- высокая адгезивная способность, позволяющая клеткам закрепляться на статической поверхности при внутрисуставной инъекции;

- гипоиммуногенность, дающая возможность использовать не только аутологичные, но и аллогенные МСК донора;

иммунорегуляторные свойства – способность к регуляции местных и общих факторов иммунологической защиты;

эффект хоуминга – способность МСК к миграции в наиболее необходимые участки для местной направленной дифференцировки этих клеток [11–13].

На сегодняшний день вопрос об идеальных источниках дифференциации и пролиферации МСК остается спорным, однако наиболее оптимальным для выделения МСК считается костный мозг [14]. Для объяснения процессов направленной дифференцировки D. Baksh с соавт. [15] предложили оригинальную модель. На начальных этапах МСК подвергаются модификации, в результате чего они производят аналогичные клетки, не имеющие явных фенотипических отличий и неспособные к дифференцировке. Это позволяет поддерживать регенераторный пул МСК, обеспечивающий резерв этих клеток в тканях. Подобные клетки, постоянно находящиеся в костном мозге взрослого организма в неподвижном состоянии, не имеют признаков дифференцировки и могут активироваться только при добавлении факторов роста. Это подтверждает, что стимуляция клеточной дифференцировки является сложным процессом, требующим взаимодействия множества факторов. Чтобы получить остеоцит *in vitro*, необходимо наличие мультипотентной МСК, которая в результате асимметричного деления образует клетку-предшественник остеоцита, который далее путем симметричного деления образует остеопрогенитор, затем про-osteобласт, функциональный остеобласт и в конечном итоге – остеоцит. При нарушении этой последовательности будут формироваться элементы незавершенного остеогенеза [11].

У. Нотта с соавт. [6] экспериментально определили количество МСК в нормальной головке бедренной кости. Оценку и подсчет МСК производили путем аспирации костного мозга из головки бедренной кости пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС). Исследование показало, что общее количество МСК в 1 см³ головки бедренной кости в среднем составляло 700 ± 264. Поскольку головка бедренной кости имеет средний объем 50 см³, то в общей сложности 35 000 клеток может рассматриваться как среднее число МСК, которые присутствуют в головке бедренной кости. Это число можно считать целевым для трансплантации в некротически измененную головку бедренной кости для восстановления нормального количественного состава МСК.

Обоснование возможности применения МСК для лечения НГБК. Первоначально для проведения клеточной терапии пациентам с НГБК в качестве трансплантата использовали нативный костный мозг или фракцию моноклеарных клеток костного мозга (МНК КМ). В последнее десятилетие в связи с развитием клеточных технологий и углублением знаний о биологии популяции МСК костного мозга эти клетки все шире применяются для репарации костной ткани. Обоснованием для использования МСК при НГБК является, с одной стороны, способность костномозговых МСК дифференцироваться в остеобласты, с другой – участие этих клеток в ангиогенезе и неоваскуляризации [16].

Q. Мао в своем исследовании доказал эффективность, безопасность и минимальную инвазивность при целенаправленной доставке аутологичного костного мозга, обогащенного МСК, через медиальную огибающую бедренную артерию для лечения НГБК. Поскольку эта артерия является сосудом, питающим головку бедренной кости, то внутрисосудистая инфузия МСК может применяться для лечения остеонекроза. Внутриаартериальная доставка аутологичных МСК описана как минимально инвазивная стратегия для лечения некроза, так как не требует декомпрессии. В исследовании участвовало 62 пациента (78 бедер) с НГБК, которым была проведена перфузия 30–60 мл концентрата МСК через медиальную артерию, огибающую бедро. Для классификации стадий НГБК использовали систему Ficat, а для оценки клинических симптомов остеонекроза – шкалу Harris. Оценку производили до лечения и через 6, 12, 24, 36, 48 и 60 мес. после начала клеточной терапии. Число операций ТЭТС принимали за конечную точку при каждом последующем наблюдении. Через 5 лет в 72 (92,31 %) из 78 случаев был достигнут удовлетворительный клинический результат и только в 7,69 % случаев (6 бедер) наблюдалось прогрессирование заболевания и требовалось ТЭТС. Осложнений у пациентов не обнаружено [17].

В работе V. Gangji с соавт. [9, 18] доказана эффективность имплантации клеток костного мозга в некротически пораженную головку бедра при проведении «core» декомпрессии. Применение

клеточной терапии показало значительное снижение болевого синдрома и остановку процессов прогрессирования разрушения головки бедренной кости на ранней стадии НГБК по сравнению с проведением только декомпрессии.

Успешность ряда исследований по использованию клеточной терапии для лечения НГБК была обусловлена тем, что клетки в область костного поражения доставлялись в виде композитов с различными биодеградируемыми носителями. Эффективность такого метода заключается в том, что носитель способен сохранять клетки и факторы, необходимые для их пролиферации и остеогенной дифференцировки, в течение длительного времени, а кроме того, композиты способны структурно репарировать дефект кости, заполняя бесклеточную пораженную область некроза. Так, успешная регенерация костной ткани выполнена J. S. Kang с соавт. [19], которые для лечения пациентов с НГБК вводили в область некроза после декомпрессии мелкие фрагменты губчатой кости в сочетании с клетками костного мозга, что в конечном итоге дало положительный клинический результат: при I стадии заболевания – в 80 % случаев, при II – в 65,7 %, при III – в 38,9 %, при IV – в 33,3 %. После введения T. Yamasaki и Y. Liu [20, 21] концентрата клеток костного мозга совместно с пористым гидроксипатитом кальция пациентам с различными стадиями НГБК наблюдался положительный результат в 56,7 и 78,6 % случаев соответственно. Исследование M. Arlot с соавт. [22] показало, что, несмотря на клиническое улучшение, после лечения НГБК остеомалация и остеопороз сохраняются и полного ремоделирования некротической кости достичь сложно. T. Wang [23] вместо декомпрессии выполнял кюретаж некротического участка кости, замещая дефект свободным костным трансплантатом с концентрированными клетками костного мозга. Прогрессирование процесса было предотвращено у 75 % пациентов на II стадии заболевания. В табл. 1 представлены современные данные применения клеточных технологий в лечении остеонекроза головки бедра.

Таблица 1. Применение клеточных технологий в лечении остеонекроза головки бедра

Table 1. Application of the cellular technologies in the treatment of femoral head osteonecrosis

Авторы	Страна	Метод доставки/клеточный продукт	К-во суставов	Срок наблюдения	Результаты
P. Hernigou с соавт. [8]	Франция	СД + КтКМ	189	5 (7–11) лет	После операций, выполненных на I–II стадиях остеонекроза, ТЭТС проведено в 6,2 % случаев; после операций, выполненных на III–IV стадиях остеонекроза, ТЭТС показано в 56,8 % случаев
P. Hernigou с соавт. [24]	Франция	СД + КтКМ	534	8–18 лет	ТЭТС выполнено в 17,6 % случаев. В 13 % случаев отмечено разрешение процесса. Пациенты, получившие клеточную терапию, имели лучшие результаты
A. Chotivichi с соавт. [25]	Таиланд	СД + КтКМ	34	24,6–27,8 мес.	Прогрессирование некроза 76 и 69 % у пациентов со II и III стадиями, повторно оперированы 21 и 46 % соответственно
J. S. Kang с соавт. [19]	Корея	СД + МНК КМ с фрагментами губчатой кости	61	68 (60–88) мес.	Положительные результаты в 80 % случаев при малых поражениях, в 65% – при средних, в 28 % – при больших
V. Gangji с соавт. [18]	Бельгия	СД + КтКМ	24	5 лет	Коллапс головки бедра отмечен в 23 % случаев в основной группе по сравнению с 72,7 % случаев в контрольной
J. Pak [26]	Корея	Внутриуставное введение МСК из жировой ткани	2	3 мес.	Способствует регенерации костномозговой ткани, уменьшению боли. Нет отдаленных результатов
M. T. Houdek с соавт. [27]	США	КтКМ + плазма, обогащенная тромбоцитами	73	17 мес.	В 21 % случаев отмечено прогрессирование остеонекроза, показано ТЭТС
T. Yamasaki с соавт. [20]	Япония	СД + МНК КМ + пористый гидроксипатит кальция	30	29 (19–48) мес.	Отсутствие прогрессирования коллапса в 56,7 % случаев, коллапс менее 2 мм – в 33,3 %, коллапс более 2 мм – в 10 %

Окончание табл. 1

Авторы	Страна	Метод доставки/ клеточный продукт	К-во суставов	Срок наблюдения	Результаты
Z. Q. Yan с соавт. [28]	Китай	Чрескожные множественные каналы в головке + МНК КМ	44	2 года	Улучшение клинического состояния (увеличение от 58 (46–89) до 86 (70–94) баллов по шкале Harris). Во всех случаях коллапса головки поражение составило >30 %
D. Zhao с соавт. [29]	Китай	СД + МСК	53	5 лет	В 3,7 % случаев прогрессирование некроза, что потребовало проведения пластики васкуляризованным костным трансплантатом
O. Karatoprak с соавт. [30]	Турция	СД + МНК КМ	9	2 года	Улучшение клинического состояния (увеличение от 54 до 92 баллов по шкале Harris). Ни в одном случае не было прогрессирования коллапса головки бедра, коксартроза
B. L. Wang с соавт. [23]	Китай	СД + МНК КМ	59	27,6 (12–40) мес.	Среднее количество баллов по шкале Harris возросло от 71 до 83. Клинический успешный результат получен в 79,7 % случаев. ТЭТС выполнено в 11,9 % случаев. Неудовлетворительные результаты получены в 23,7 % случаев
R. K. Sen с соавт. [31]	Индия	СД + МНК КМ	51	2 года	Положительные клинические и МРТ результаты отмечены в группе с использованием МНК КМ
M. Cuervas-Mons с соавт. [32]	Испания	СД + КтКМ	22	2 года	Введение концентрата костного мозга, богатого МСК, в сочетании с декомпрессией очага некроза улучшает функцию тазобедренного сустава и предотвращает ТЭТС в 75,3 % случаев в течение периода наблюдения
R. M. Tabatabaee с соавт. [33]	Иран, США	СД + МНК КМ	28	2 года	Динамика, по данным МРТ, лучше в группе, где выполнялось введение МНК КМ. Не выявлено корреляции между числом клеток и результатом лечения

П р и м е ч а н и е. СД – «соге» декомпрессия, КтКМ – концентрат костного мозга, МСК – мезенхимальные стволовые клетки, МНК КМ – моноклеарные клетки костного мозга.

Анализ приведенных в таблице данных позволяет утверждать, что большинство исследований не имеют больших сроков наблюдения, так как клеточная терапия является новым развивающимся направлением современной медицины. Использование концентрата костного мозга в сочетании с декомпрессией показывает, что их эффективность в лечении преколлаптических стадий остеонекроза не долгосрочна.

По данным P. Hernigou [8], у пациентов с остеонекрозом, длительно принимавших стероиды и алкоголь или перенесших трансплантацию органов, значительно редуцировано число остеогенных клеток и число МСК, являющихся предшественниками остеообластов. Более того, МСК пренекротической зоны обладают сниженной способностью к остеогенной дифференцировке. Поэтому доставка в область поражения многоклеточного трансплантата МСК, полученных из костного мозга, позволяет решить данную проблему. Высокий потенциал пролиферации этих клеток *in vitro* и их конституционная предрасположенность к остеогенной дифференцировке могут обеспечить эффективную компенсацию сниженного числа клеток костной ткани при НГБК. Кроме того, МСК, обладая ангиогенным эффектом, который обусловлен секрецией клетками таких факторов, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), интерлейкин 8 (IL-8), стимулируют деление эндотелиальных клеток и формирование новых сосудов, что необходимо для лечения аваскулярного некроза головки бедра [34]. Zhao с соавт. [29] сравнили результаты пересадки культивируемых МСК и клеток костного мозга в сочетании с СД у пациентов с I–II стадиями НГБК. Результаты 5-летнего наблюдения показали,

что после трансплантации МСК остеонекроз прогрессировал до коллапса лишь в 4 % случаев, в то время как после применения КтКМ – в 23 % случаев.

Осложнения клеточной трансплантации. Наиболее дискуссионным на сегодняшний день остается вопрос образования опухолей на фоне применения МСК. Р. Hernigou с соавт. [35] исследовали долгосрочные риски развития онкологии у 1089 пациентов с ортопедическими заболеваниями, которые получали лечение с применением МСК. Пациентам в ходе наблюдения в сроки от 5 до 22 лет выполняли рентгенограммы и МРТ зоны трансплантации. Никаких рентгенологических и МРТ-признаков опухолевого процесса не наблюдалось. Также авторы оценивали риск развития злокачественных новообразований в зонах, отдаленных от места имплантации у пациентов с 1990 г. до смерти или до 31 декабря 2011 г. Среднее время наблюдения составило 12,5 (от 5 до 20) года. Относительный риск развития опухолей оценивали по данным наблюдаемого и ожидаемого числа случаев в популяции страны (стандартизованная заболеваемость), а также проводили сравнение с данными Национального института рака Франции. Авторы доказали, что среди пациентов, получивших клеточную терапию, заболеваемость раком была сопоставима с частотой возникновения онкологических заболеваний среди остального населения. Аналогичные данные были получены в исследовании J. S. Odorico [36].

Материалы и методы исследования. Нами проведен анализ 46 случаев хирургического лечения остеонекроза головки бедра с помощью малоинвазивных технологий, которые были разработаны и применены на базе клиники РНПЦ травматологии и ортопедии за период с 2014 по 2017 г. Группа А включала 31 пациента с НГБК, которым была выполнена «core» декомпрессия очага некроза головки бедра по разработанной методике, изложенной в инструкции по применению метода (рег. № 197-1115). В данной группе пациентов применена костная аутопластика очага некроза. Группа Б включала 15 пациентов, у которых «core» декомпрессия была дополнена введением в головку бедра концентрата аутологичного костного мозга. Критериями исключения были следующие состояния: дисплазия тазобедренных суставов, посттравматический НГБК, ревматические заболевания, химио- и лучевая терапия в анамнезе, длительный прием гормональных препаратов, злоупотребление алкоголем. Согласно классификации остеонекроза головки бедра ARCO [37], оперированные пациенты имели следующие стадии заболевания: стадия I – 6 случаев, стадия IА – 3, стадия IВ – 14, стадия IС – 17, стадия II – 6 случаев. Пациенты групп были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст оперированных пациентов составил 42 [32; 52] года. Для предоперационной диагностики выполняли рентгенограммы тазобедренных суставов в прямой проекции и по Лауэнштейну, МРТ. Для операции использовали стандартный набор ортопедического инструментария, артроскоп, канюлированные полые и круглые фрезы для сверления костной ткани диаметром 9–12 мм, поршневидный толкатель. Операции выполняли под эндотрахеальным наркозом или спинальной анестезией. Под рентгенологическим контролем через шейку бедра по направлению к очагу некроза вводили направляющую спицу. По спице через разрез кожи длиной 2 см полыми фрезами диаметром 10–12 мм осуществляли забор костного трансплантата из межвертельной зоны бедра. Через костный канал производили рассверливание пораженной зоны головки бедра фрезами и туннелизацию изогнутым шилом очага изнутри кости.

Для контроля качества декомпрессии, визуальной оценки жизнеспособности кости в канал шейки бедра вводили артроскоп. Некротизированные костные фрагменты вымывали и с помощью шейвера удаляли под визуальным контролем.

В группе А после декомпрессии выполнена костная пластика с помощью аутогубчатой кости. Трансплантат вводили через фасциально-мышечный массив с помощью поршневидного толкателя. В группе Б перед декомпрессией пациентам выполняли пункцию крыла подвздошной кости с помощью троакара. Путем аспирации осуществляли забор костного мозга в объеме 60–80 мл. Далее костный мозг центрифугировали и с помощью оборудования Harvest (Harvest Bone Marrow Aspirate Concentrate (ВМАС) System Products) выделяли фракцию мононуклеарных клеток, объем которой доводили до 2–3 мл, смешивали с антикоагулянтом и доставляли в операционную (рис. 1). Декомпрессию очага некроза производили по вышеописанной методике. Полученный концентрат мононуклеарных клеток костного мозга вводили с помощью длинной иглы внутрикостно

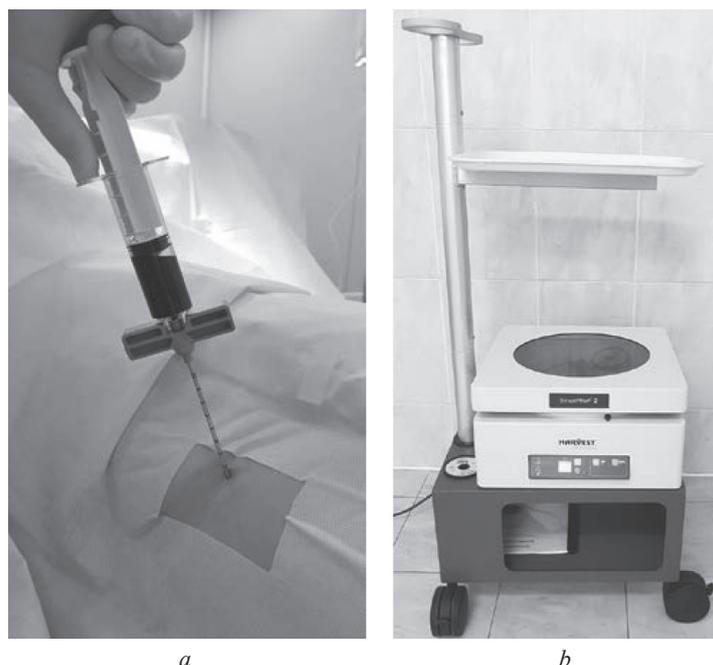


Рис. 1. Приготовление МНК костного мозга для клеточной терапии остеонекроза головки бедра у пациента К.: *a* – забор костного мозга из крыла подвздошной кости, *b* – оборудование для выделения МНК КМ

Fig. 1. Preparation of the bone marrow mononuclear cells for cell therapy of femoral head osteonecrosis in patient K.: *a* – bone marrow extraction from the wing of the ilium, *b* – equipment for isolating bone marrow mononuclear cells

через канал в головку бедра, закрывая снаружи канал аутокостной пробкой для предотвращения вытекания клеточного продукта.

Послеоперационный режим включал в себя разгрузку сустава в течение 6 недель со дня операции, ходьбу с помощью костылей, физиотерапевтическое лечение, ЛФК, запрещались бег и прыжки.

В процессе динамического наблюдения выполняли рентгенограммы, МРТ, клиническую оценку производили на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [38] и шкалы Harris [39]. Контрольные осмотры проводили в сроки 3, 6, 12 мес. после операции и далее по показаниям. МРТ выполняли не ранее чем через 6 мес. после операции.

Статистический анализ проводили с помощью программ STATISTICA 6.1, MS EXCEL 2010, используя непараметрические методы. Количественные показатели представляли в виде $M [\alpha, \beta]$, качественные – абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Достоверность межгрупповых различий числовых показателей в независимых группах устанавливали при помощи критерия Манна–Уитни. Для выявления зависимости между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (R_s). При всех расчетах и сравнениях результаты считали статистически достоверными при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты хирургического лечения изучены у всех пациентов в сроки от 1 до 3 лет. Ближайший результат операции оценивали клинически, определяя степень снижения интенсивности болевого синдрома. У 32 (70 %) пациентов отмечалось снижение болевого синдрома по ВАШ с $55 \pm 4,4$ до $30 \pm 3,2$ балла (по 100-балльной шкале), что, как мы предполагаем, связано со снижением внутрикостного давления в очаге некроза за счет декомпрессии и разгрузки сустава. Как правило, уровень болевого синдрома снижался в период со 2-й недели до 3-го месяца после операции и в последующем существенно не менялся. Нами не выявлено статистически достоверных отличий в уровне болевого синдрома по шкале ВАШ между пациентами групп А и Б ($p > 0,05$). Не отмечено также существенных различий в уровне болевого синдрома до и после операции у 14 (30 %) пациентов, не получавших анальгетики.

Среднее число баллов по шкале Harris у пациентов до операции составило $75 \pm 5,1$, в послеоперационном периоде – $83,4 \pm 4,2$ (у 30 (65,2 %) человек), что явилось положительным результатом

вмешательств. У 16 (34,8 %) пациентов наблюдалась отрицательная динамика, число баллов по шкале Harris составило $65,4 \pm 4,4$, отмечено прогрессирование коллапса. Причиной можно считать позднюю диагностику остеонекроза и несвоевременное начало лечения. Из 16 пациентов с отрицательным результатом 9 (56,3 %) имели «преколлаптическую» стадию заболевания: на предоперационной рентгенограмме отмечался «признак полумесяца» (линия просветления в субкортикальной зоне головки бедра в виде полумесяца), что являлось плохим прогностическим признаком. ТЭТС выполнено 6 (13 %) пациентам, причем ранее проведенное декомпрессионное вмешательство не повлияло на планирование эндопротезирования и выбор бедренного компонента эндопротеза. Осложнений после операций декомпрессии головки бедра в обеих группах не выявлено.

При выполнении МРТ-обследования оценивали выраженность отека костного мозга головки бедра, целостность субхондральной костной пластинки, протяженность демаркационной зоны, синовит. Отек костного мозга, наиболее лучше интерпретируемый в STIR (short tau inversion recovery) режиме, коррелировал с клинической симптоматикой, выраженностью болевого синдрома. В 28 (60,9 %) случаях отмечено уменьшение отека костного мозга головки бедра через 6–12 мес. после декомпрессии. В остальных 18 (39,1 %) случаях отек сохранялся на прежнем уровне. Случаев увеличения зоны отека не выявлено. По данным МРТ, отмечалось снижение явлений синовита тазобедренного сустава после вмешательств, что положительно повлияло на клиническую симптоматику ($p < 0,05$) (рис. 2).

В ряде случаев при контрольных МРТ-исследованиях отмечены положительные изменения демаркационной зоны, отграничивающей ишемический очаг некроза от здоровой кости. Это проявлялось в уменьшении интенсивности сигнала «двойной линии», ее прерывании, сохранении жизнеспособности окружающей костной ткани головки бедра (рис. 3). Достоверных отличий между МРТ-характеристиками течения остеонекроза у пациентов обеих групп не выявлено ($p > 0,05$).

Оценка клинико-рентгенологических результатов лечения пациентов показала, что процентное соотношение неудачных результатов в группе А было выше, чем в группе Б, где был использован концентрат костного мозга (38,7 и 26,7 % соответственно) (табл. 2). Учитывая, что группы различались лишь по количественному признаку, можно сделать предварительный вывод о том, что использование клеточных технологий создает лучшие условия для регенерации костной ткани. Эти результаты сопоставимы с данными, опубликованными другими авторами, в частности с представленными в работах P. Hernigou [13, 24], который является одним из пионеров применения клеток костного мозга в лечении остеонекроза.

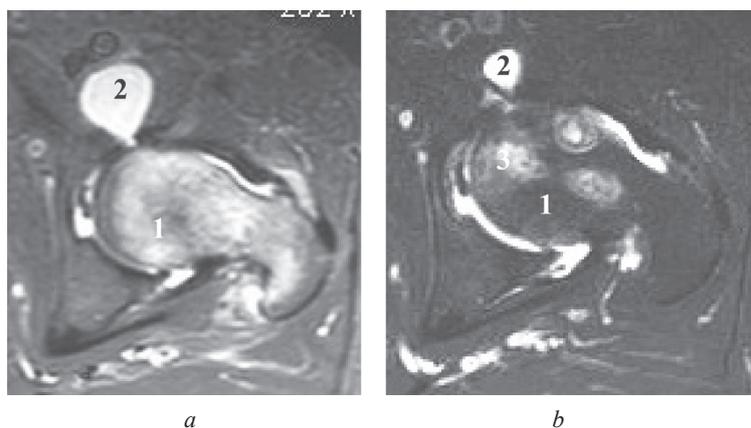


Рис. 2. МР-томограммы тазобедренного сустава пациента Е., 40 лет, с остеонекрозом головки бедра: *a* – до операции; *b* – через 12 мес. после декомпрессии (1 – уменьшение зоны отека костного мозга, 2 – уменьшение количества выпота в суставе; 3 – зона ремоделирования очага некроза). STIR режим, аксиальная проекция

Fig. 2. MR-tomograms of the hip joint in a 40-year old patient E., with femoral head osteonecrosis: *a* – before surgery; *b* – after 12 months after decompression (1 – reduction of the edema zone of the bone marrow, 2 – decrease in the effusion amount in the joint, 3 – remodeling zone of the necrosis focus). STIR mode, axial projection

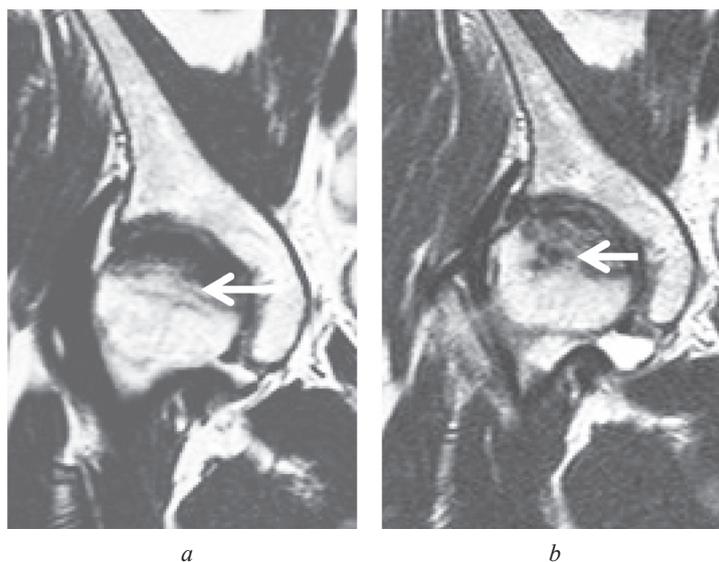


Рис. 3. МРТ пациентки Л., 48 лет, с остеонекрозом головки бедра: *a* – до операции; *b* – через 3 года после декомпрессии (уменьшение интенсивности патологического сигнала зоны некроза); стрелкой указана демаркационная зона.

T2-взвешенные изображения в коронарной проекции

Fig. 3. MRI of the 48-year old patient L., with femoral head osteonecrosis before surgery and 3 years after decompression with bone marrow concentrate implantation: *a* – before surgery; *b* – 3 years after decompression (decrease in the intensity of the pathological signal of the necrosis zone); the arrow indicates the demarcation zone. T2 weighted images in the coronary projection

Т а б л и ц а 2. Сравнительные результаты лечения пациентов с остеонекрозом головки бедра

Table 2. Comparative treatment results of patients with femoral head osteonecrosis

Группа	К-во оперированных пациентов	Прогрессирование остеонекроза	
		Число случаев	%
А	31	12	38,7
Б	15	4	26,7
Всего	46	16	34,8

Заклучение. Результаты нашей работы подтверждают безопасность и эффективность малоинвазивной декомпрессии очага некроза на его ранних стадиях с применением предлагаемой оригинальной методики. Данная методика имеет ряд преимуществ: она малотравматична, не сопровождается кровопотерей, не имеет осложнений и не затрудняет выполнение последующего эндопротезирования.

Применение аутологичных клеток костного мозга в дополнение к основному вмешательству создает предпосылки для лучшего результата костной регенерации некротической области. Перспективным представляется лечение остеонекроза головки бедра мезенхимальными стволовыми клетками, стимулированными к дифференцировке в остеогенном направлении. В настоящее время совместно с РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии проводятся клинические испытания этого метода клеточной терапии. Инфекционных, аллергических или иных осложнений при использовании клеточных методов лечения остеонекроза в нашей работе не выявлено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Митбрэйт, И. М. Асептический некроз головки бедренной кости у взрослых. Этиология, патогенез, выбор метода лечения / И. М. Митбрэйт, Г. Н. Голубенко // Актуальные вопросы практической медицины : сб. науч. тр. к 60-летию ГKB № 13 / Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2000. – С. 366–368.
2. Epidemiologic study of avascular necrosis of the femoral head / D. Kamal [et al.] // Curr. Health Sci. J. – 2013. – Vol. 39, N 3. – P. 169–174.

3. Kaushik, A. P. Osteonecrosis of the femoral head: an update in year 2012 / A. P. Kaushik, A. Das, Q. Cui // *World J. Orthop.* – 2012. – Vol. 3, N 5. – P. 49–57. <https://doi.org/10.5312/wjo.v3.i5.49>
4. Orban, H. B. Avascular necrosis of the femoral head / H. B. Orban, V. Cristescu, M. Dragusanu // *J. Clin. Med.* – 2009. – Vol. 4, N 1. – P. 26–34.
5. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art / P. Hernigou [et al.] // *Bone.* – 2015. – Vol. 70. – P. 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.034>
6. Homma, Y. Supercharging allografts with mesenchymal stem cells in the operating room during hip revision / Y. Homma, K. Kaneko, P. Hernigou // *Inter. Orthop.* – 2013. – Vol. 38, N 10. – P. 2033–2044. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2221-x>
7. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: study of their biodistribution in the early time points after injection / A. Lebouvier [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2015. – Vol. 6. – Art. 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0036-y>
8. Hernigou, P. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting / P. Hernigou, F. Beaujean // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2002. – Vol. 405. – P. 14–23. <https://doi.org/10.1097/00003086-200212000-00003>
9. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone marrow cells. A pilot study / V. Gangji [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am. Vol.* – 2004. – Vol. 86A, N 6. – P. 1153–1160. <https://doi.org/10.2106/00004623-200406000-00006>
10. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger [et al.] // *Science.* – 1999. – Vol. 284, N 5411. – P. 143–147. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
11. Камалов, А. А. Стволовые клетки и их использование в современной клинической практике / А. А. Камалов, Д. А. Охоботов // *Урология.* – 2012. – № 5. – С. 105–114.
12. Репин, В. С. Медицинская клеточная биология / В. С. Репин, Г. Т. Сухих. – М. : БЭБиМ, 1998. – 200 с.
13. Сергеев, В. С. Иммунологические свойства стромальных (мезенхимальных) стволовых клеток / В. С. Сергеев // *Клеточные технологии.* – 2005. – № 4. – С. 39–42.
14. Sources of adult mesenchymal stem cells and their applicability for musculoskeletal applications / J. S. Mohal, H. D. Taylor, W. S. Khan // *Curr. Stem Cell. Res. Ther.* – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. 103–109. <https://doi.org/10.2174/157488812799219027>
15. Baksh, D. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy / D. Baksh, L. Song, R. S. Tuan // *J. Cell. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 8, N 3. – P. 301–316. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00320.x>
16. Bone marrow stem cells: nature, biology and potential applications / P. Bianco [et al.] // *Stem Cells.* – 2001. – Vol. 19, N 3. – P. 180–192. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-180>
17. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study / Q. Mao [et al.] // *Bone.* – 2013. – Vol. 57, N 2. – P. 509–516. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.022>
18. Gangji, V. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, five year follow-up of a prospective controlled study / V. Gangji, V. de Maertelaer, J. P. Hauzeur // *Bone.* – 2011. – Vol. 49, N 5. – P. 1005–1009. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.032>
19. Clinical results of auto-iliac cancellous bone grafts combined with implantation of autologous bone marrow cells for osteonecrosis of the femoral head: a minimum 5-year follow-up / J. S. Kang [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2013. – Vol. 54, N 2. – P. 510–515. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.2.510>
20. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study / T. Yamasaki [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br. Vol.* – 2010. – Vol. 92-B, N 3. – P. 337–341. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.92b3.22483>
21. Liu Y. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxyapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head / Y. Liu, S. Liu, X. Su // *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* – 2012. – Vol. 133, N 1. – P. 125–133. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1623-3>
22. Bone histology in adults with aseptic necrosis. Histomorphometric evaluation of iliac biopsies in seventy-seven patients / M. E. Arlot [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 1983. – Vol. 65, N 9. – P. 1319–1327. <https://doi.org/10.2106/00004623-198365090-00014>
23. Wang, T. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with thorough debridement, bone grafting and bone-marrow mononuclear cells implantation / T. Wang, W. Wang, Z. S. Yin // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* – 2013. – Vol. 24, N 2. – P. 197–202. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-1161-2>
24. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting / P. Hernigou [et al.] // *Indian J. Orthop.* – 2009. – Vol. 43, N 1. – P. 40–45. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.45322>
25. Core decompression with bone marrow injection for the treatment of femoral head osteonecrosis / A. Chotivichit [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2014. – Vol. 97, suppl. 9. – P. S139–S143.
26. Pak, J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads: a molecular mechanism / J. Pak // *Pain Physician.* – 2012. – Vol. 15, N 1. – P. 75–85.
27. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives / M. T. Houdek [et al.] // *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.* – 2014. – Vol. 7. – P. 65–70. <https://doi.org/10.2147/scca.s36584>
28. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion / Z. Q. Yan [et al.] // *Chin. J. Traumatol.* – 2006. – Vol. 9, N 1. – P. 3–7.
29. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells / D. Zhao [et al.] // *Bone.* – 2012. – Vol. 50, N 1. – P. 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.002>
30. Early results of autologous mononuclear bone marrow cell implantation in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head / O. Karatoprak [et al.] // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* – 2008. – Vol. 42, N 3. – P. 178–183.

31. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study / R. K. Sen [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 679–686. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.08.008>
32. Autologous concentrated bone marrow graft in the treatment of femoral head avascular necrosis: clinical outcome after two years of follow up in a non-controlled prospective study / M. Cuervas-Mons [et al.] // *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* – 2013. – Vol. 57, N 2. – P. 106–110. <https://doi.org/10.1016/j.recote.2012.12.006>
33. Combining concentrated autologous bone marrow stem cells injection with core decompression improves outcome for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head: a comparative study / R. M. Tabatabaee [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30, N 9. – P. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.06.022>
34. Aoyama, T. Isolation of bone marrow stromal cells from bone marrow by using a filtering device (method) / T. Aoyama, J. Toguchida // *Stem Cells and Cancer Stem Cells*. – 2011. – Vol. 2. – P. 3–12. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2016-9_1
35. Cancer risk is not increased in patients treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate / P. Hernigou [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2013. – Vol. 95, N 24. – P. 2215–2221. <https://doi.org/10.2106/jbjs.m.00261>
36. Odorico, J. S. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines / J. S. Odorico, D. S. Kaufman, J. A. Thomson // *Stem Cells*. – 2001. – Vol. 19, N 3. – P. 193–204. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-193>
37. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification / ARCO News. – 1992. – N 4. – P. 41–46.
38. McCormack, H. M. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review / H. M. McCormack, D. J. Horne, S. Sheather // *Psychol. Med.* – 1988. – Vol. 18, N 4. – P. 1007–1019. <https://doi.org/10.1017/s0033291700009934>
39. Harris, W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty / W. H. Harris // *J. Bone Joint Surg.* – 1969. – Vol. 51, N 4. – P. 737–755. <https://doi.org/10.2106/00004623-196951040-00012>

References

1. Mitbreit I. M., Golubenko G. N. Aseptic necrosis of the head of the femur in adults. Etiology, pathogenesis, choice of treatment method. *Aktual'nye voprosy prakticheskoi meditsiny: sbornik nauchnykh trudov k 60-letiyu Gosudarstvennoi klinicheskoi bol'nitsy № 13* [Actual issues of practical medicine: a collection of scientific papers for the 60th anniversary of the State Clinical Hospital No. 13]. Moscow, 2000, pp. 366–368 (in Russian).
2. Kamal D., Traistaru R., Alexandru D. O., Grecu D. C., Mogoanta L. Epidemiologic study of avascular necrosis of the femoral head. *Current Health Sciences Journal*, 2013, vol. 39, no. 3, pp. 169–174.
3. Kaushik A. P., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: an update in year 2012. *World Journal Orthopedics*, 2012, vol. 3, no. 5, pp. 49–57. <https://doi.org/10.5312/wjo.v3.i5.49>
4. Orban H. B., Cristescu V., Dragusanu M. Avascular necrosis of the femoral head. *Journal of Clinical Medicine*, 2009, vol. 4, no. 1, pp. 26–34.
5. Hernigou P., Flouzat-Lachaniette C. H., Delambre J., Poignard A., Allain J., Chevallier N., Rouard H. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone*, 2015, vol. 70, pp. 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.034>
6. Homma Y., Kaneko K., Hernigou P. Supercharging allografts with mesenchymal stem cells in the operating room during hip revision. *International Orthopaedics*, 2013, vol. 38, no. 10, pp. 2033–2044. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2221-x>
7. Lebouvier A., Poignard A., Cavet M., Amiaud J., Leotot J., Hernigou P., Rahmouni A., Bierling P., Layrolle P., Rouard H., Chevallier N. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: study of their biodistribution in the early time points after injection. *Stem Cell Research and Therapy*, 2015, vol. 6, art. 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0036-y>
8. Hernigou P., Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2002, vol. 405, pp. 14–23. <https://doi.org/10.1097/00003086-200212000-00003>
9. Gangji V., Hauzeur J. P., Matos C., De Maertelaer V., Toungouz M., Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone marrow cells. A pilot study. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 2004, vol. 86A, no. 6, pp. 1153–1160. <https://doi.org/10.2106/00004623-200406000-00006>
10. 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, no. 5411, pp. 143–147. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
11. Kamalov A. A., Okhobotov D. A. Stem cells and their use in modern clinical practice. *Urologiya* [Urology], 2012, no. 5, pp. 105–114 (in Russian).
12. Repin V. S., Sukhikh G. T. *Medical cell biology*. Moscow, BEBiM Publ., 1998. 200 p. (in Russian).
13. Sergeev V. S. Immunological properties of stromal (mesenchymal) stem cells. *Kletochnye tekhnologii* [Cell Technologies], 2005, no. 4, pp. 39–42 (in Russian).
14. Mohal J. S., Tailor H. D., Khan W. S. Sources of adult mesenchymal stem cells and their applicability for musculo-skeletal applications. *Current Stem Cell Research and Therapy*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. 103–109. <https://doi.org/10.2174/157488812799219027>
15. Baksh D., Song L., Tuan R. S. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2004, vol. 8, no. 3, pp. 301–316. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00320.x>

16. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P. G. Bone marrow stem cells: nature, biology and potential applications. *Stem Cells*, 2001, vol. 19, no. 3, pp. 180–192. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-180>
17. Mao Q., Jin H., Liao F., Xiao L., Chen D., Tong P. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study. *Bone*, 2013, vol. 57, no. 2, pp. 509–516. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.022>
18. Gangji V., Maertelaer V. De, Hauzeur J. P. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone*, 2011, vol. 49, no. 5, pp. 1005–1009. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.032>
19. Kang J. S., Moon K. H., Kim B.-S., Kwon D. G., Shin S. H., Shin B. K., Ryu D. J. Clinical results of auto-iliac cancellous bone grafts combined with implantation of autologous bone marrow cells for osteonecrosis of the femoral head: a minimum 5-year follow-up. *Yonsei Medical Journal*, 2013, vol. 54, no. 2, pp. 510–515. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.2.510>
20. Yamasaki T., Yasunaga Y., Ishikawa M., Hamaki T., Ochi M. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 2010, vol. 92-B, no. 3, pp. 337–341. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.92b3.22483>
21. Liu Y., Liu S., Su X. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxyapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2012, vol. 133, no. 1, pp. 125–133. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1623-3>
22. Arlot M. E., Bonjean M., Chavassieux P. M., Meunier P. J. Bone histology in adults with aseptic necrosis. Histomorphometric evaluation of iliac biopsies in seventy-seven patients. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1983, vol. 65, no. 9, pp. 1319–1327. <https://doi.org/10.2106/00004623-198365090-00014>
23. Wang T., Wang W., Yin Z. S. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with thorough debridement, bone grafting and bone-marrow mononuclear cells implantation. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 197–202. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-1161-2>
24. Hernigou P., Poignard A., Zilber S., Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian Journal of Orthopaedics*, 2009, vol. 43, no. 1, pp. 40–45. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.45322>
25. Chotivichit A., Korwutthikulrangsri E., Pornrattanamaneewong C., Achawakulthep C. Core decompression with bone marrow injection for the treatment of femoral head osteonecrosis. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2014, vol. 97, suppl. 9, pp. S139–S143.
26. Pak J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads: a molecular mechanism. *Pain Physician*, 2012, vol. 15, no. 1, pp. 75–85.
27. Houdek M. T., Wyles C. C., Martin J. R., Sierra R. J. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, 2014, vol. 7, pp. 65–70. <https://doi.org/10.2147/sccaa.s36584>
28. Yan Z. Q., Chen Y. S., Li W. J., Yang Y., Huo J. Z., Chen Z. R., Shi J. H., Ge J. B. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion. *Chinese Journal of Traumatology*, 2006, vol. 9, no. 1, pp. 3–7.
29. Zhao D., Cui D., Wang B., Tian F., Guo L., Yang L., Liu B., Yu X. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone*, 2012, vol. 50, no. 1, pp. 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.002>
30. Karatoprak O., Korkmaz M. F., Kara A. N., Göğüş A., Işıklar Z. U. Early results of autologous mononuclear bone marrow cell implantation in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2008, vol. 42, no. 3, pp. 178–183.
31. Sen R. K., Tripathy S. K., Aggarwal S., Marwaha N., Sharma R. R., Khandelwal N. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *Journal of Arthroplasty*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 679–686. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.08.008>
32. Cuervas-Mons M., Narbona J., Laguna R., Vaquero J. Autologous concentrated bone marrow graft in the treatment of femoral head avascular necrosis: clinical outcome after two years of follow up in a non-controlled prospective study. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 2013, vol. 57, no. 2, pp. 106–110. <https://doi.org/10.1016/j.recote.2012.12.006>
33. Tabatabaee R. M., Saberi S., Parvizi J., Mortazavi S. M., Farzan M. Combining concentrated autologous bone marrow stem cells injection with core decompression improves outcome for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head: a comparative study. *Journal of Arthroplasty*, 2015, vol. 30, no. 9, pp. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.06.022>
34. Aoyama T., Toguchida J. Isolation of bone marrow stromal cells from bone marrow by using a filtering device (method). *Stem Cells and Cancer Stem Cells*, 2011, vol. 2, pp. 3–12. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2016-9_1
35. Hernigou P., Homma Y., Flouzat-Lachaniette C.-H., Poignard A., Chevallier N., Rouard H. Cancer risk is not increased in patients treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 2013, vol. 95, no. 24, pp. 2215–2221. <https://doi.org/10.2106/jbjs.m.00261>
36. Odorico J. S., Kaufman D. S., Thomson J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells*, 2001, vol. 19, no. 3, pp. 193–204. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-193>
37. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification. *ARCO News*, 1992, no. 4, pp. 41–46.
38. McCormack H. M., Horne D. J., Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychological Medicine*, 1988, vol. 18, no. 4, pp. 1007–1019. <https://doi.org/10.1017/s0033291700009934>
39. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1969, vol. 51, no. 4, pp. 737–755. <https://doi.org/10.2106/00004623-196951040-00012>

Информация об авторах

Мурзич Александр Эдуардович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mae77@list.ru

Эйсмонт Олег Леонидович – д-р мед. наук, доцент, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: oleismont@mail.ru

Исайкина Янина Ивановна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: yaninai@gmail.com

Букач Дмитрий Вячеславович – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dzmitry.bukach@gmail.com

Сироткин Роман Сергеевич – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rafaello.84@mail.ru

Information about the authors

Alyaksandr E. Murzich – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mae77@list.ru

Oleg L. Eismont – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Deputy director. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oleismont@mail.ru

Yanina I. Isaykina – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: yaninai@gmail.com

Dzmitry V. Bukach – Researcher. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dzmitry.bukach@gmail.com

Roman S. Sirotkin – Researcher. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rafaello.84@mail.ru