

Использование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга в комплексном лечении асептического некроза головки бедренной кости: обзор литературы

А.Р. Закирова, А.Н. Торгашин, С.С. Родионова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) — инвалидизирующее заболевание, которое часто приводит к эндопротезированию тазобедренного сустава. В связи с ростом заболеваемости среди молодого населения были предложены различные методики органосохраняющего лечения, направленные на замедление прогрессирования АНГБК и сохранение функции тазобедренного сустава. На сегодняшний день много споров и разногласий вызывает процедура введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в очаг остеонекроза.

Цель исследования — систематический анализ накопленных данных литературы посвященных эффективности, безопасности, преимуществам и недостаткам лечения пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости методом туннелизации с использованием мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, а также их влиянию на снижение риска прогрессирования заболевания и отдаленные результаты лечения.

Материал и методы. Проведен поиск литературы глубиной 10 лет (2013–2023) в базах данных PubMed, Scopus и eLIBRARY. В соответствии с нашими критериями включения в обзор вошли 8 исследований с высоким уровнем доказательности, в которых изучали применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга для лечения АНГБК.

Результаты. Были проанализированы результаты хирургического лечения 368 пациентов (548 тазобедренных суставов) из 8 исследований. Средний период наблюдения составил от 24 до 360 мес. В большинстве случаев функциональные показатели улучшились. Рентгенологическое прогрессирование в следующую стадию произошло в 31,25% случаев, потребность в эндопротезировании составила 30,60% в основной группе, где использовали мезенхимальные стромальные клетки, в группе сравнения прогрессирование произошло в 68,75% случаев, потребность в эндопротезировании составила 69,40%.

Заключение. Использование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в комплексном лечении асептического некроза головки бедренной кости на ранних (I, II, IIIA по ARCO) стадиях улучшает функцию тазобедренного сустава, замедляет прогрессирование заболевания и снижает необходимость в эндопротезировании.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, аутологичные клетки костного мозга, имплантация клеток костного мозга, концентрат аспирата костного мозга, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, core-декомпрессия, туннелизация головки бедренной кости.

 **Для цитирования:** Закирова А.Р., Торгашин А.Н., Родионова С.С. Использование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга в комплексном лечении асептического некроза головки бедренной кости: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17489>.

 Закирова Алина Рамилевна; e-mail: alinazakirova30@mail.ru

Рукопись получена: 04.03.2024. Рукопись одобрена: 30.07.2024. Статья опубликована онлайн: 11.11.2024.

© Закирова А.Р., Торгашин А.Н., Родионова С.С., 2024



Use of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells as Part of Bone Marrow Concentrate in the Complex Treatment of Aseptic Necrosis of the Femoral Head: A Review

Alina R. Zakirova, Alexander N. Torgashin, Svetlana S. Rodionov

National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

Abstract

Background. Avascular necrosis of the femoral head (ANFH) is a disabling disease that often leads to hip replacement. Due to the increasing incidence among the young population, various methods of organ-preserving treatment aimed at slowing down the progression of ANFH and preserving the functions of the hip joint have been proposed. Today, there is a lot of controversy and disagreement over the procedure of introducing bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) into the site of osteonecrosis.

The aim of the study — a systematic analysis of the accumulated literature data on the effectiveness, safety, advantages and disadvantages of treating patients with aseptic necrosis of the femoral head by the tunneling method using bone marrow-derived MMSCs, as well as their impact on reducing the risk of disease progression and long-term treatment results.

Methods. A 10-year literature search (2013-2023) was performed in the PubMed, Scopus and eLIBRARY databases. According to our inclusion criteria, the review included 8 high-quality studies that examined the use of MMSCs as part of bone marrow concentrate for the treatment of ANFH.

Results. The surgical outcomes of 368 patients (548 hips) from 8 studies were analyzed. The mean follow-up period was from 24 to 360 months. In most cases, functional indicators improved. In the main group, where mesenchymal stromal cells were used, X-ray progression to the next stage occurred in 31.25% of cases and the need for endoprosthetics was 30.6%; in the comparison group, the progression occurred in 68.75% of cases and the need for endoprosthetics was 69.4 %.

Conclusion. The use of multipotent mesenchymal stromal cells in the complex treatment of ANFH in the early (ARCO I, II, IIIA) stages of the disease can improve the hip joint function, slow down the progression of the disease and reduce the need for endoprosthetics.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, autologous bone marrow cells, bone marrow cells transplantation, bone marrow aspirate concentrate, multipotent mesenchymal stromal cells, core decompression, tunneling of the femoral head.

Cite as: Zakirova A.R., Torgashin A.N., Rodionova S.S. Use of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells as Part of Bone Marrow Concentrate in the Complex Treatment of Aseptic Necrosis of the Femoral Head: A Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17489>.

✉ Alina R. Zakirova; e-mail: alinazakirova30@mail.ru

Submitted: 04.03.2024. Accepted: 30.07.2024. Published Online: 11.11.2024.

© Zakirova A.R., Torgashin A.N., Rodionova S.S., 2024

ВВЕДЕНИЕ

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) — прогрессирующее инвалидизирующее заболевание, характеризующееся нарушением кровоснабжения и гибелью клеток костной ткани, сопровождающееся снижением качества жизни, временной нетрудоспособностью и нарушением функции тазобедренного сустава [1].

По данным зарубежных авторов, в США каждый год выявляется от 20 до 30 тысяч новых случаев остеонекроза головки бедренной кости, что, в свою очередь, способствует росту операций эндопротезирования [2]. По данным разных авторов, доля этих операций на фоне остеонекроза до эпидемии COVID-19 составляла от 5 до 18% от общего количества проводимых вмешательств [3, 4, 5]. После пандемии, согласно данным J.O. Okewunmi с соавторами, заболеваемость асептическим некрозом возросла, что привело к увеличению числа эндопротезирований тазобедренных суставов [6]. При этом каждая вторая такая операция, проводимая пациентам до 30 лет, выполняется по причине АНГБК [7]. Это связано с тем, что заболевание чаще всего развивается у молодых работоспособных людей в возрасте от 20 до 40 лет, при этом мужчины болеют в 3 раза чаще женщин [8]. Двустороннее поражение головок встречается примерно в 70% случаев [9].

Одной из распространенных причин развития АНГБК является применение глюкокортикостероидов, что стало причиной роста числа случаев АНГБК после начала пандемии COVID-19 [10, 11, 12]. Развитие асептического некроза возможно у пациентов после химио- и лучевой терапии, токсического воздействия алкоголя, травмы тазобедренного сустава. Кроме того, АНГБК может развиваться у пациентов с тромбофилией и аутоиммунными заболеваниями (геморрагический васкулит, рассеянный склероз, системная красная волчанка) и т.д. [13]. Если причина не установлена, можно говорить об идиопатической или первичной форме асептического некроза, частота которого составляет 20–40% [14].

Основным методом диагностики АНГБК на ранних стадиях является МРТ-исследование, которое позволяет выявить изменения в головке бедра до коллапса субхондральной кости [15]. Однако на ранних стадиях клинически пациента может ничего не беспокоить, а первые симптомы появятся, когда уже случится импрессия суставной поверхности головки бедренной кости, что зачастую приводит к поздней диагностике данного заболевания.

В случае выявления заболевания на стадии I–II (ARCO) [16] применяются препараты для улучшения кровоснабжения головки бедренной кости (антикоагулянты, антиагреганты), снижения ре-

зорбции костной ткани (бисфосфонаты, ингибиторы RANKL), препараты кальция и витамина D для восстановления кости [17, 18]. Однако в связи с недостатком количества крупных клинических исследований данные препараты применяются “off-label”, что затрудняет их использование.

На поздних стадиях остеонекроза основным методом лечения остается тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, которое получило широкое распространение как в России, так и за рубежом [19]. Однако, учитывая молодой возраст многих пациентов и высокие риски ранней нестабильности эндопротезов, в настоящее время ведутся поиски методов для максимальной отсрочки радикального оперативного вмешательства и сохранения сустава [20]. В этой связи органосохраняющие операции на ранних стадиях (I, II, IIIA по классификации ARCO) заболевания являются приоритетным направлением исследований [3].

Одной из таких операций является туннелизация головки и шейки бедренной кости, которая применяется около 50 лет с целью снижения внутрикостного давления и увеличения кровоснабжения, однако ее долгосрочная эффективность вызывает много споров и разногласий [21].

Дополнительное применение васкуляризованных трансплантатов после туннелизации показало многообещающие результаты [22], но из-за трудностей при выполнении операции и наличия последующих проблем в донорской области не получило широкого распространения [23].

Для улучшения результатов лечения в последнее десятилетие туннелизацию дополняют введением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из костного мозга или жировой ткани [24, 25]. Однако эффективность данной методики до настоящего времени обсуждается.

Цель обзора — систематический анализ накопленных данных литературы по эффективности, безопасности, преимуществам и недостаткам лечения пациентов с ранними стадиями асептического некроза головки бедренной кости методом туннелизации с использованием мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга, а также их влияние на снижение риска прогрессирования заболевания и отдаленные результаты лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В базах данных PubMed, Scopus и электронной научной библиотеке eLIBRARY проведен поиск статей за последние 10 лет (2013–2023) по следующим ключевым словам: асептический некроз головки бедренной кости, аутологичные клетки костного мозга, имплантация клеток

костного мозга, концентрат аспирата костного мозга, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, core-декомпрессия, туннелизация головки бедренной кости, osteonecrosis of the femoral head, bone marrow derived cell therapies, bone marrow aspirate concentrate, autologous bone marrow mononuclear cells, autologous implantation of bone marrow-derived, autologous bone marrow stem cells, autologous bone marrow cell implantation, autologous bone marrow concentrate, cell therapy, core decompression.

В наш анализ вошли исследования, которые соответствовали следующим критериям PICOS [26].

1. Популяция: пациенты с диагнозом АНГБК I–IV стадии в соответствии с классификацией ARCO или Ficat.

2. Вмешательство: в основной группе — туннелизация очагов остеонекроза с введением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга; в группе сравнения — туннелизация очагов остеонекроза.

3. Результаты: проведение оценки по шкалам Harris (HHS), WOMAC, ВАШ, прогрессирование до следующей стадии, переход на эндопротезирование.

4. Дизайн исследования: исследования с высоким уровнем доказательности (РКИ, проспективные сравнительные когортные исследования).

Критерии невключения: полнотекстовые статьи III и ниже уровня доказательности согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины, отчеты о случаях, обзоры, эксперимен-

ты на животных, рефераты статей, тезисы, публикации реферативного характера, исследования, которые не содержали сравнения эффективности между основной и контрольной группами лечения АНГБК, исследования, в которых применялись мезенхимальные стромальные клетки для лечения других заболеваний.

Два эксперта извлекали данные независимо друг от друга, и любые разногласия обсуждались до тех пор, пока не был достигнут консенсус. Данные, извлеченные из исследований, были внесены в таблицу, включающую автора, год публикации, возраст, размер выборки, стадию заболевания, этиологические факторы, технику хирургического вмешательства, период наблюдения, выводы. Для оценки отдаленных результатов анализировали прогрессирование в следующую стадию заболевания, изменения оценки по шкалам HHS, WOMAC, ВАШ, переход на эндопротезирование тазобедренного сустава.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поиске литературы в базах данных для проведения исследования было найдено 729 публикаций. Из них 503 публикации остались после исключения дубликатов, 98 публикаций были изучены, проведен анализ работ на соответствие критериям включения. После детального изучения было отобрано 8 полнотекстовых публикаций. По окончании рассмотрения исследований по критериям включения и невключения была составлена блок-схема (рис. 1).

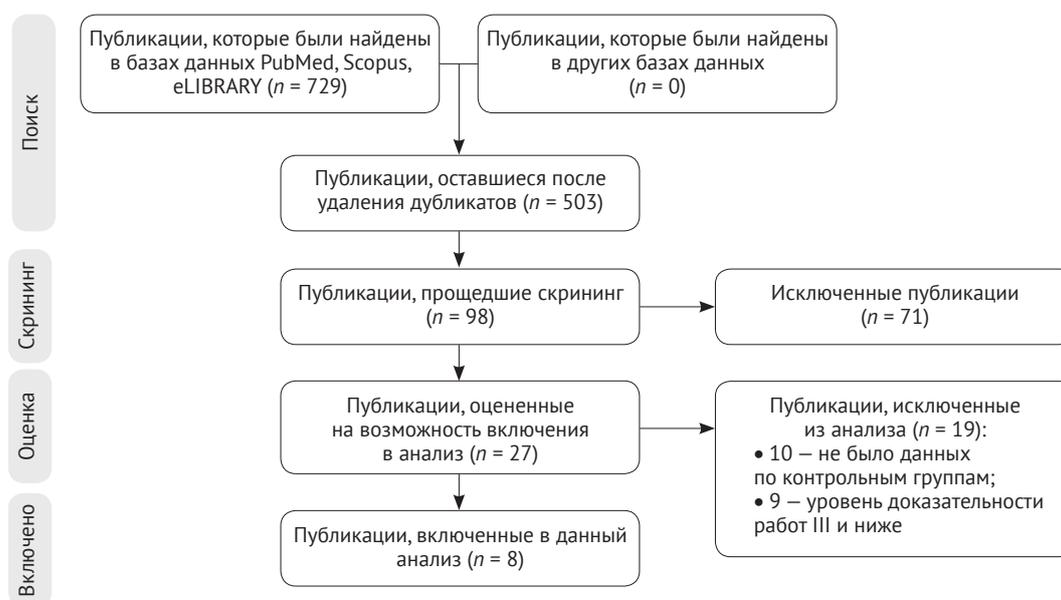


Рис. 1. Блок-схема исследования

Figure 1. Study design flowchart

Общее количество клинических наблюдений составило 368 пациентов (548 тазобедренных суставов) — от 18 до 125 пациентов (от 25 до 250 тазобедренных суставов). Сроки наблюдения составили от 24 до 360 мес. Общее количество тазобедренных суставов, прооперированных на I стадии по классификации ARCO — 151, на II стадии — 196, на III стадии — 54, на стадии IV — 2; по классификации Ficat: I — 7, II — 54, III — 29 (табл. 1). Пациенты во всех исследованиях были разделены на две группы, в основной группе пациентам выполнялась туннелизация с введением мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга, в группе сравнения — только туннелизация.

При проведении анализа было выявлено, что отдаленные результаты оценивали по изменениям в оценках по функциональным шкалам HHS, ВАШ и WOMAC, прогрессированию заболевания в следующую стадию и переходу на эндопротезирование тазобедренного сустава.

Количественный анализ изменений по шкале HHS был проведен в трех исследованиях, которые свидетельствуют о лучших показателях в группе с введением мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга. Оценка по шкале WOMAC проводилась в 5 исследованиях, и результаты в группе с введением мезенхимальных стромальных клеток были лучше, чем результаты группы с туннелизацией. Изменение показателя ВАШ, о котором сообщалось в 6 исследованиях, также показало значительное улучшение в группе с введением мезенхимальных стромальных клеток.

В результате анализа 8 исследований было выявлено, что прогрессирование заболевания и переход в следующую стадию наблюдались в общей сложности в 208 из 548 тазобедренных суставах. Их количество было ниже в основной группе, где лечили с применением мезенхимальных стромальных клеток и составило 31,25%. В группе сравнения прогрессирование произошло в 68,75% случаев. Потребность в эндопротезировании также была ниже в основной группе (30,6%). В группе сравнения в 69,4% случаев было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава. Всего в двух группах радикальное оперативное вмешательство проведено в 193 из 548 случаях (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение АНГБК является сложной проблемой для врача травматолога-ортопеда, так как его широкая распространенность среди молодых пациентов требует раннего выявления и назначения лечения, которое позволит сохранить сферичность го-

ловки бедренной кости и отсрочить или избежать эндопротезирования.

В исследованиях, касающихся патогенеза АНГБК, было обнаружено, что в проксимальном отделе бедренной кости и вокруг зоны остеонекроза ослаблена регенерация костной ткани, что связано с низким количеством остеопрогениторных клеток [27, 28].

S. Song с соавторами в экспериментальном исследовании показали, что через 6 нед. после введения мезенхимальных периостальных клеток в очаги остеонекроза происходит образование костных трабекул, между которыми располагается фиброзная ткань, богатая кровеносными сосудами [29].

Эти данные позволили разработать новые подходы к лечению АНГБК, в основе которых лежит использование мезенхимальных стромальных клеток [30, 31]. Введение в очаг этих клеток позволяет усилить влияние на процесс остеогенеза за счет их паракринного действия (секреции высоких уровней цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые стимулируют восстановление тканей), а их мультипотентность, возможно, позволяет дифференцироваться в остеогенные клетки, способствуя регенерации и ремоделированию костной ткани. Однако эти механизмы требуют дальнейшего изучения [32, 33, 34].

Впервые комбинация туннелизации с введением концентрата костного мозга была выполнена Р. Hernigou в 1991 г. В своем исследовании со сроком наблюдения 5 лет он сделал выводы, что эффективность клеточной терапии зависит от стадии заболевания, а также от количества клеток костного мозга, введенных в очаг остеонекроза. Таким образом, результаты лечения были лучше у пациентов, которые были прооперированы до коллапса головки и которые получали большее количество остеопрогениторных клеток в аутологичном костном мозге [35]. Далее последовало несколько других исследований, в которых одни авторы сообщили о лучших результатах в группах, где использовали мезенхимальные стромальные клетки в составе концентрата костного мозга [36, 37, 38], а другие не выявили различий в динамике прогрессирования АНГБК между группами [39, 40].

В наше исследование мы включили только работы с высоким уровнем доказательности, в которых оценивается эффективность лечения АНГБК методом туннелизации с использованием мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата аспириата костного мозга, который является минимально манипулированным клеточным продуктом. Во всех включенных исследованиях культивирование клеток не производилось.

Таблица 1

Основные характеристики включенных в обзор исследований

№	Автор	Дизайн исследования	Возраст пациентов, лет	Число пациентов	Стадия: количество суставов с этой стадией	Этиология	Техника операции	Период наблюдения, мес.
1	Рерке W. et al., 2016 [39]	РКИ	Основная группа: 44,5 Группа сравнения: 44,5	24	ARCO II: 25	После химиотерапии: 2 После иммуносупрессивной терапии: 4	Основная группа: туннелизация + концентрат костного мозга Группа сравнения: только туннелизация	24
2	Rastogi S. et al., 2013 [41]	Прспективное клиническое исследование	Основная группа: 34,7 Группа сравнения: 33,0	40	–	Стероидный: 18 Алкогольный: 8 Идиопатический: 26 Другое: 8	Основная группа: туннелизация + концентрат костного мозга Группа сравнения: туннелизация + необработанный костный мозг	24
3	Tabatabaee R.M. et al., 2015 [42]	РКИ	29,08 (18–56) Основная группа: 31 Группа сравнения: 26,8	18	ARCO I: 5 ARCO II: 16 ARCO III: 7	Стероидный: 19 Идиопатический: 9	Основная группа: туннелизация + концентрат костного мозга Группа сравнения: только туннелизация	24
4	Ma Y. et al., 2014 [43]	РКИ	35 (18–55) Основная группа: 35,6 Группа сравнения: 34,8	39	Ficat I: 7 Ficat II: 32 Ficat III: 10	Стероидный: 26 Алкогольный: 7 Идиопатический: 12	Основная группа: туннелизация + аутологичный костный трансплантат с концентратом костного мозга Группа сравнения: туннелизация + аутологичный костный трансплантат	24
5	Hernigou P. et al., 2018 [44]	РКИ	36 (18–54)	125	ARCO I: 138 ARCO II: 112	Стероидный: 125	Основная группа: туннелизация + концентрат костного мозга Группа сравнения: туннелизация + физиологический раствор	240–360
6	Li M. et al., 2020 [45]	РКИ	Основная группа: 34,1 ± 8,0 Группа сравнения: 38,2 ± 8,1	31	Ficat II: 22 Ficat III: 19	Идиопатический: 11 Стероидный: 19 Алкогольный: 11	Основная группа: туннелизация + костная пластика + концентрат костного мозга Группа сравнения: туннелизация + костная пластика	120
7	Jayankura M.D. et al., 2023 [46]	РКИ	Основная группа: 46 ± 10 Группа сравнения: 45 ± 10	49	ARCO I: 8 ARCO II: 43 ARCO III: 1 ARCO IV: 2	Стероидный: 12	Основная группа: туннелизация + концентрат костного мозга Группа сравнения: туннелизация + физиологический раствор	24
8	Hauzeur J.P. et al., 2018 [47]	РКИ	Группа сравнения: 49,7 ± 3,2 Основная группа: 48,0 ± 2,8	42	ARCO III: 46	Идиопатический: 4 Стероидный: 25 Алкогольный: 15 Другие: 2	Основная группа: туннелизация + концентрат костного мозга Группа сравнения: туннелизация + физиологический раствор	24

Таблица 2

Анализ результатов включенных в литературный обзор исследований

№	Автор	Вмешательство (n = количество суставов)	Функциональные результаты до операции			Функциональные результаты после операции			Протренирование, кол-во суставов	Переход на ЭП, кол-во суставов	Выводы
			HNS	WOMAC	ВАШ	HNS	WOMAC	ВАШ			
1	Perke W. et al., 2016 [39]	Туннелизация (n = 14) Туннелизация + концентрат костного мозга (n = 11)	62		5,8	78		2,8	8	6	Введение концентрата костного мозга оказалось неэффективным
2	Rastogi S. et al., 2015 [41]	Туннелизация + необработанный костный мозг (n = 30) Туннелизация + концентрат костного мозга (n = 30)	46,75		4,8	84		2,2	4	3	Использование концентрата костного мозга для лечения АНГБК является безопасной и эффективной процедурой
3	Tabatabaee R.M. et al., 2015 [42]	Туннелизация (n = 14) Туннелизация + концентрат костного мозга (n = 14)	35,9±2,7 32±3,8		38,6±4,6 35,9±4,5	27,2±3,7 9,7±1,7		32,0±4,4 16,0±2,5	10 0	3	Туннелизация с введением концентрата костного мозга может быть эффективной терапией на ранних стадиях АНГБК
4	Ma Y. et al., 2014 [43]	Туннелизация + аутологичный костный трансплантат (n = 24) Туннелизация + аутологичный костный трансплантат + концентрат костного мозга (n = 25)	27,77±4,23		35,21±3,41 35,58±4,21	26,46±2,60		16,92±5,66	8 2	4	Введение концентрата костного мозга в сочетании с туннелизацией эффективно для предотвращения дальнейшего прогрессирования АНГБК на ранних стадиях
5	Hermigou P. et al., 2018 [44]	Туннелизация (n = 125) Туннелизация + концентрат костного мозга (n = 125)	78,0±5,25 76,0±4,25		41,2±6,5 40,5±5,2	83,0±4,25 94,0±3,75		27,0±4,4 12,0±3,5	90 35	95 30	Туннелизация с введением костного мозга улучшила исход заболевания по сравнению с туннелизацией.
6	Li M. et al., 2020 [45]	Туннелизация + костная пластика (n = 20) Туннелизация + костная пластика + концентрат костного мозга (n = 21)	33 [8; 91]		4,5 [2; 10]	32,5 [2; 72]		3,5 [1; 7]	10	4	Использование аутологичного концентрата костного мозга в сочетании с туннелизацией было более эффективным, чем использование только туннелизации
7	Jayankura M.D. et al., 2023 [46]	Туннелизация (n = 26) Туннелизация + концентрат костного мозга (n = 25)	37±28 41±23		4 [2; 10]	8 [1; 31]		1 [0; 5]	5	2	Каких-либо преимуществ использования концентрата костного мозга для улучшения результатов туннелизации при ранней стадии АНГБК выявлено не было
8	Hauzeur J.P. et al., 2018 [47]	Туннелизация (n = 25) Туннелизация + концентрат костного мозга (n = 25)	7,1±1,1 7,7±0,6		46,7±5,7 58,4±4,5	7,7±0,9 9,2±1,0		49,0±6,4 66,1±5,9	9 10	15 15	Не выявлено эффективности введения концентрата костного мозга у пациентов с III стадией АНГБК

S. Rastogi с соавторами провели рандомизированное исследование, в котором сравнили группу пациентов, которым вводили концентрат костного мозга, с группой пациентов, у которых применяли необработанный костный мозг. Период наблюдения составил 24 мес. Авторы пришли к выводу, что туннелизация в сочетании с введением концентрата костного мозга улучшила оценку по шкале NHS, а также способствовала уменьшению размера очагов остеонекроза [41].

R.M. Tabatabaee с соавторами в рандомизированном исследовании сравнили две группы пациентов: в одной группе выполняли комбинацию туннелизации с введением концентрата костного мозга, во второй — только туннелизацию. Выявлено, что комбинированное лечение значительно улучшает показатели по шкалам WOMAC и ВАШ, а также способствует восстановлению участков некроза согласно данным МРТ [42].

Y. Ma с соавторами в одной группе выполняли туннелизацию с костным трансплантатом, а в другой эту методику дополняли введением концентрата аспирата костного мозга. Через 24 мес. после операции обнаружено облегчение боли и улучшение клинических симптомов по индексу Лекена и шкале WOMAC в группе с использованием концентрата аспирата костного мозга. Кроме того, в группе, в которой выполняли туннелизацию с использованием костного трансплантата, прогрессирование заболевания до следующей стадии наблюдалось через 24 мес. после операции в 33,3% суставах, тогда как в группе с использованием концентрата аспирата костного мозга — только в 8% суставов [43].

P. Hernigou с соавторами сообщили о 30-летних результатах двусторонней предколлапсной стадии стероид-индуцированного АНГБК. Более крупные очаги в головке лечили с использованием концентрата костного мозга, а с контралатеральной стороны выполняли только туннелизацию. Пациентам, которым вводился концентрат костного мозга, в 3 раза реже нуждались в операции эндопротезирования [44].

M. Li с соавторами через 10 лет наблюдения также пришли к выводу, что использование мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга повышает эффективность туннелизации [45].

В наш анализ были также включены работы, в которых дополнительных преимуществ использования мезенхимальных стромальных клеток не наблюдалось. Так, в рандомизированном исследовании W. Perke с соавторами сравнили туннелизацию как самостоятельный метод с туннелизацией, дополненной введением концентрата костного мозга у 24 пациентов (25 тазобедренных суставов)

на стадиях ARCO I и II. При наблюдении в течение 2 лет пациенты в обеих группах имели сопоставимые показатели по шкале NHS, а качество жизни по ВАШ по сравнению с дооперационными значениями снизилось. Не было различий в выживаемости оперированных тазобедренных суставов между группами. В целом авторы не смогли установить какой-либо дополнительной эффективности использования концентрата аспирата костного мозга [39].

M. Jayankura с соавторами также не подтвердили каких-либо преимуществ использования мезенхимальных стромальных клеток для улучшения результатов туннелизации и при ранних (предколлапсных) стадиях АНГБК. По мнению авторов, возможными причинами отсутствия различий между группами может быть то, что этиология заболевания остается до сих пор неизвестной, или же имеет место естественная неэффективность клеточного материала, или недостаточность количества мезенхимальных стромальных клеток, введенных в головку бедренной кости [46].

J.P. Nauzeur с соавторами сравнили две группы пациентов с III стадией АНГБК по ARCO. В основной группе им выполняли туннелизацию с введением концентрата костного мозга, в контрольной — туннелизацию с введением физиологического раствора. Через 24 мес. наблюдения они пришли к выводу, что введение концентрата костного мозга у пациентов с III стадией не предотвращает прогрессирование заболевания [47]. Это связано с тем, что АНГБК на III стадии уже предполагает наличие коллапса головки бедренной кости, и выполнение туннелизации с использованием или без клеточной терапии в любом случае не приведет к восстановлению сферичности головки бедренной кости [48].

В последних метаанализах сообщается о том, что сочетание туннелизации с введением концентрата костного мозга приводит к значительно более медленному прогрессированию асептического некроза, снижению потребности в эндопротезировании, достигаются лучшие функциональные результаты, при этом частота осложнений остается низкой [49, 50].

Основываясь на исследованиях, включенных в этот обзор, а также на последних купных метаанализах, можно сделать вывод, что использование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток может дать положительные результаты на ранних (I, II, IIIA по классификации ARCO) стадиях АНГБК со снижением болевого синдрома и улучшением функциональных результатов, однако необходимо продолжить изучение этой темы с целью стандартизации методики лечения и выполнения ее на большой выборке пациентов.

Несмотря на многообещающие результаты в виде облегчения симптомов и замедления прогрессирования асептического некроза головки бедренной кости, остаются еще не решенными некоторые вопросы. Во-первых, отбор пациентов, которым рекомендована туннелизация с введением мезенхимальных стромальных клеток в составе концентрата костного мозга. Во многих исследованиях отражено, что эффективность этой терапии при АНГБК зависит от стадии заболевания [51]. Во-вторых, нет данных о количестве мезенхимальных стромальных клеток, которое необходимо ввести в очаг остеонекроза. В-третьих, не определены стандартизированный способ и место забора костного мозга, приготовления концентрата, содержащего мультипотентные мезен-

химальные стромальные клетки, количественная и качественная оценка полученных клеток, а также подходящий метод трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туннелизация в комбинации с введением концентрата аспирата костного мозга, содержащего мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, в комплексном лечении пациентов с ранними стадиями асептического некроза головки бедренной кости является эффективным и безопасным методом. Использование данной технологии способствует улучшению функции тазобедренного сустава и замедлению прогрессирования заболевания, тем самым позволяя отсрочить тотальное эндопротезирование.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заявленный вклад авторов

Закирова А.Р. — поиск и анализ публикаций, написание текста рукописи.

Торгашин А.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

Родионова С.С. — научное руководство, редактирование текста рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Возможный конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

DISCLAIMERS

Author contribution

Zakirova A.R. — literature search and review, drafting the manuscript.

Torgashin A.N. — study concept and design, data analysis and interpretation, editing the manuscript.

Rodionova S.S. — scientific guidance, editing the manuscript.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. *Современная ревматология*. 2013;7(1):17-24. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2362. Pyinykh E.V., Barskova V.G., Lidov P.I., Nasonov E.L. Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):17-24. (In Russian). doi: 10.14412/1996-7012-2013-2362.
- Lespasio M.J., Sodhi N., Mont M.A. Osteonecrosis of the Hip: A Primer. *Perm J*. 2019;23:18-100. doi: 10.7812/TPP/18-100.
- McGrory B.J., York S.C., Iorio R., Macaulay W., Pelker R.R., Parsley B.S. et al. Current practices of AAHKS members in the treatment of adult osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89(6):1194-1204. doi: 10.2106/JBJS.F.00302.
- Coventry M.B., Beckenbaugh R.D., Nolan D.R., Ilstrup D.M. 2,012 total hip arthroplasties. A study of postoperative course and early complications. *J Bone Joint Surg Am*. 1974;56(2):273-284.
- Шубняков И.И., Риахи А., Денисов А.О., Короткин А.А., Алиев А.Г., Вебер Е.В. и др. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 2007 по 2020 г. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):119-142. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-119-142. Shubnyakov I.I., Riahi A., Denisov A.O., Korytkin A.A., Aliyev A.G., Veber E.V. et al. The Main Trends in Hip Arthroplasty Based on the Data in the Vreden's Arthroplasty Register from 2007 to 2020. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):119-142. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-119-142.

6. Okewunmi J.O., Duey A.H., Zubizarreta N., Kodali H., Poeran J., Hayden B.L. et al. Did the COVID-19 Pandemic Coincide With an Increase in Osteonecrosis as Indication for Total Hip Arthroplasty in Older Patients? *J Arthroplasty*. 2023;38(12):2634-2637. doi: 10.1016/j.arth.2023.06.007.
7. Wang J.C., Liu K.C., Gettleman B.S., Chen M., Piple A.S., Yang J. et al. Characteristics of Very Young Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty: A Contemporary Assessment. *Arthroplast Today*. 2023;25:101268. doi: 10.1016/j.artd.2023.101268
8. Moya-Angeler J., Gianakos A.L., Villa J.C., Ni A., Lane J.M. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop*. 2015;6(8):590-601. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.590.
9. Min B.W., Song K.S., Cho C.H., Lee S.M., Lee K.J. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(5): 1087-1092. doi: 10.1007/s11999-008-0191-x.
10. Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(1):128-137. doi: 10.17816/2311-2905-1707. Torgashin A.N., Rodionova S.S. Osteonecrosis in Patients Recovering from COVID-19: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment at Early-Stage Disease (Review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(1): 128-137. (In Russian). doi: 10.17816/2311-2905-1707.
11. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
12. Zhang S., Wang C., Shi L., Xue Q. Beware of Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head in the Treatment of COVID-19-Experience and Lessons from the SARS Epidemic. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15: 983-995. doi: 10.2147/DDDT.S298691.
13. Guggenbuhl P., Robin F., Cadiou S., Albert J.D. Etiology of avascular osteonecrosis of the femoral head. *Morphologie*. 2021;105(349):80-84. doi: 10.1016/j.morpho.2020.12.002.
14. George G., Lane J.M. Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2022;6(5): e21.00176. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00176.
15. Petek D., Hannouche D., Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev*. 2019;4(3):85-97. doi: 10.1302/2058-5241.4.180036.
16. Yoon B.H., Mont M.A., Koo K.H., Chen C.H., Cheng E.Y., Cui Q. et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplasty*. 2020;35(4):933-940. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.029.
17. Yuan H.F., Guo C.A., Yan Z.Q. The use of bisphosphonate in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis of randomized control trials. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):295-299. doi: 10.1007/s00198-015-3317-5.
18. Guo P., Gao F., Wang Y., Zhang Z., Sun W., Jiang B. et al. The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6646. doi: 10.1097/MD.0000000000006646.
19. Mont M.A., Salem H.S., Piuze N.S., Goodman S.B., Jones L.C. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today?: A 5-Year Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(12):1084-1099. doi: 10.2106/JBJS.19.01271.
20. Schnurr C., Loucif A., Patzer T., Schellen B., Beckmann J., Eysel P. Short stem survival after osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018;138(4):573-579. doi: 10.1007/s00402-018-2892-2.
21. Andronic O., Weiss O., Shoman H., Kriechling P., Khanduja V. What are the outcomes of core decompression without augmentation in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head? *Int Orthop*. 2021;45(3):605-613. doi: 10.1007/s00264-020-04790-9.
22. Millikan P.D., Karas V., Wellman S.S. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with vascularized bone grafting. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8(3): 252-259. doi: 10.1007/s12178-015-9285-8.
23. Gaskill T.R., Urbaniak J.R., Aldridge J.M. 3rd Free vascularized fibular transfer for femoral head osteonecrosis: donor and graft site morbidity. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(8):1861-1867. doi: 10.2106/JBJS.H.01105.
24. Yuan H.F., Zhang J., Guo C.A., Yan Z.Q. Clinical outcomes of osteonecrosis of the femoral head after autologous bone marrow stem cell implantation: a meta-analysis of seven case-control studies. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(2):110-113. doi:10.6061/clinics/2016(02)10.
25. Hong Z., Zhang Y., Chen J., Bi Q. Adipose-derived stromal vascular fraction injection following core decompression and biochemistry artificial bone graft implantation in osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2023;47(6):1481-1486. doi: 10.1007/s00264-023-05792-z.
26. Amir-Behghadami M., Janati A. Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews. *Emerg Med J*. 2020;37(6):387. doi: 10.1136/emered-2020-209567.
27. Gangji V., Hauzeur J.P., Schoutens A., Hinsenkamp M., Appelboom T., Egrise D. Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol*. 2003;30(2):348-351.
28. Varoga D., Drescher W., Pufe M., Groth G., Pufe T. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(12):3273-3282. doi: 10.1007/s11999-009-1076-3.
29. Song S., Zhu S., Sun C. Treatment of avascular necrosis of femoral head by periosteal cell transplantation: an experimental study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1998;78(1):52-55. (In Chinese).
30. 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. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(6):1153-1160. doi: 10.2106/00004623-200406000-00006.
31. Hernigou P., Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(405):14-23. doi: 10.1097/00003086-200212000-00003.
32. Li C., Li G., Liu M., Zhou T., Zhou H. Paracrine effect of inflammatory cytokine-activated bone marrow mesenchymal stem cells and its role in osteoblast function. *J Biosci Bioeng*. 2016;121(2):213-219. doi: 10.1016/j.jbiosc.2015.05.017.

33. Zhong W., Sumita Y., Ohba S., Kawasaki T., Nagai K., Ma G. et al. In vivo comparison of the bone regeneration capability of human bone marrow concentrates vs. platelet-rich plasma. *PLoS One*. 2012;7(7):e40833. doi: 10.1371/journal.pone.0040833.
34. Jovic D., Yu Y., Wang D., Wang K., Li H., Xu F. et al. A Brief Overview of Global Trends in MSC-Based Cell Therapy. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(5):1525-1545. doi: 10.1007/s12015-022-10369-1.
35. Hernigou P. Autologous bone marrow grafting of avascular osteonecrosis before collapse. *Arthritis Res*. 2001;3(Suppl 1):36. doi: 10.1186/ar363.
36. 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. *J Arthroplasty*. 2012;27(5):679-686. doi: 10.1016/j.arth.2011.08.008.
37. Gangji V., De Maertelaer V., 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;49(5):1005-1009. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.032.
38. Zhao D., Cui D., Wang B., Tian F., Guo L., Yang L. et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone*. 2012;50(1):325-330. doi: 10.1016/j.bone.2011.11.002.
39. Pepke W., Kasten P., Beckmann N.A., Janicki P., Egermann M. Core Decompression and Autologous Bone Marrow Concentrate for Treatment of Femoral Head Osteonecrosis: A Randomized Prospective Study. *Orthop Rev (Pavia)*. 2016;8(1):6162. doi: 10.4081/or.2016.6162.
40. Nally F.J., Zanolli G., Buttaro M.A., Diaz Dileria F., Mansilla I.G., Comba F.M. et al. THA conversion rate comparing decompression alone, with autologous bone graft or stem cells in osteonecrosis. *Hip Int*. 2018;28(2):189-193. doi: 10.5301/hipint.5000552.
41. Rastogi S., Sankineani S.R., Nag H.L., Mohanty S., Shivanand G., Marimuthu K. et al. Intralesional autologous mesenchymal stem cells in management of osteonecrosis of femur: a preliminary study. *Musculoskelet Surg*. 2013;97(3):223-228. doi: 10.1007/s12306-013-0273-0.
42. 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. *J Arthroplasty*. 2015;30(9 Suppl):11-15. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.022.
43. Ma Y., Wang T., Liao J., Gu H., Lin X., Jiang Q. et al. Efficacy of autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of femoral head: a prospective, double-blinded, randomized, controlled study. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5(5):115. doi: 10.1186/s13287-020-01810-8.
44. Hernigou P., Dubory A., Homma Y., Guissou I., Flouzat Lachaniette C.H., Chevallier N. et al. Cell therapy versus simultaneous contralateral decompression in symptomatic corticosteroid osteonecrosis: a thirty year follow-up prospective randomized study of one hundred and twenty five adult patients. *Int Orthop*. 2018;42(7):1639-1649. doi: 10.1007/s00264-018-3941-8.
45. Li M., Ma Y., Fu G., Zhang R., Li Q., Deng Z. et al. 10-year follow-up results of the prospective, double-blinded, randomized, controlled study on autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of the femoral head. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):287. doi: 10.1186/s13287-020-01810-8.
46. Jayankura M., Thomas T., Seefried L., Dubrana F., Günther K.P., Rondia J. et al. Does Adjunction of Autologous Osteoblastic Cells Improve the Results of Core Decompression in Early-stage Femoral Head Osteonecrosis? A Double-blind, Randomized Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2023;481(8):1527-1540. doi: 10.1097/CORR.0000000000002610.
47. Hauzeur J.P., De Maertelaer V., Baudoux E., Malaise M., Beguin Y., Gangji V. Inefficacy of autologous bone marrow concentrate in stage three osteonecrosis: a randomized controlled double-blind trial. *Int Orthop*. 2018;42(7):1429-1435. doi: 10.1007/s00264-017-3650-8.
48. Jindal K., Aggarwal S., Kumar P., Rathod P. Core decompression with bone marrow aspirate concentrate in post collapse avascular necrosis of hip: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;17:78-87. doi: 10.1016/j.jcot.2021.02.010.
49. Saini U., Jindal K., Rana A., Aggarwal S., Kumar P., Sharma S. Core decompression combined with intralesional autologous bone marrow derived cell therapies for osteonecrosis of the femoral head in adults: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2023;21(3):e104-e117. doi: 10.1016/j.surge.2022.04.010.
50. Kumar P., Shetty V.D., Dhillon M.S. Efficacy of orthobiologic adjuvants to core decompression for hip preservation in avascular necrosis hip. *J Hip Preserv Surg*. 2020;7(3):423-438. doi: 10.1093/jhps/hnaa051.
51. Papakostidis C., Tosounidis T.H., Jones E., Giannoudis P.V. The role of «cell therapy» in osteonecrosis of the femoral head. A systematic review of the literature and meta-analysis of 7 studies. *Acta Orthop*. 2016;87(1):72-78. doi: 10.3109/17453674.2015.1077418.

Сведения об авторах

✉ Закирова Алина Рамилевна
 Адрес: Россия, 127299, г. Москва, ул. Приорова, д. 10
<https://orcid.org/0009-0004-8986-7272>
 e-mail: alinazakirova30@mail.ru

Торгашин Александр Николаевич — канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>
 e-mail: dr.torgashin@gmail.com

Родионова Светлана Семеновна — д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>
 e-mail: rod06@inbox.ru

Authors' information

✉ Alina R. Zakirova
 Address: 10, Priorova str., Moscow, 127299, Russia
<https://orcid.org/0009-0004-8986-7272>
 e-mail: alinazakirova30@mail.ru

Alexander N. Torgashin — Cand. Sci. (Med.)
<https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>
 e-mail: dr.torgashin@gmail.com

Svetlana S. Rodionova — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>
 e-mail: rod06@inbox.ru