

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗНЫМ АНКИЛОЗОМ ПРОКСИМАЛЬНОГО МЕЖФАЛАНГОВОГО СУСТАВА

УДК 616-08:611.727.9

Новиков А.В., Щедрина М.А., Петров С.В., Алейник Д.Я.
ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России, г.Нижний Новгород

REHABILITATION OF PATIENTS WITH FIBROUS ANKYLOSIS OF PIP JOINTS

Novikov A.V., Shhedrina M.A., Petrov S.V., Alejnik D.Ja.
Federal State Budgetary Institution «Privolzhsky Federal Research Medical Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

Введение

Успех реабилитации пациентов с посттравматическими деформациями кисти, фиброзными анкилозами проксимального межфалангового сустава зависит не только от применяемой (пусть самой инновационной!) технологии оперативного вмешательства, но и от проводимого в послеоперационном периоде восстановительного лечения. В настоящее время широко используется метод distraction, когда на первом этапе осуществляется наложение чрескостного аппарата, а затем после его снятия выполняется артропластика.

Применение distractionного метода с последующей артропластикой «в чистом виде» не решает в полной мере проблему восстановления функции в проксимальном межфаланговом суставе, что в первую очередь связано с состоянием суставного хряща, а также сухожильно-капсульного аппарата. По нашему мнению, огромную роль в статистике неудовлетворительных исходов играет отсутствие в послеоперационном периоде полноценных реабилитационных мероприятий. Все это определило необходимость разработки новой технологии лечения фиброзных анкилозов проксимальных межфаланговых суставов, сочетающей в себе методы distraction, артропластики, клеточной терапии и «агрессивной» реабилитации.

Цель нашей работы – обоснование применения реабилитационных технологий у пациентов с фиброзными анкилозами проксимальных межфаланговых суставов кисти, в лечении которых применялись стандартные хирургические методы в сочетании с применением культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани.

Материал и методы.

Нами проанализированы результаты лечения 46 пациентов (16 женщин и 30 мужчин), оперированных по поводу фиброзного анкилоза проксимального межфалангового сустава (средний возраст – $37,4 \pm 0,1$ лет). Все пациенты были прооперированы, оперативное лечение проводилось в два этапа. На первом этапе накладывали чрескостный аппарат и в течение 6-8 недель осуществляли плавную distraction. При этом суставная щель расширялась до 10-12 мм, и палец выводился в функци-

онально выгодное положение. На втором этапе производили снятие чрескостного аппарата и мобилизацию сустава. На операционном столе у всех больных восстановлен полный объем пассивных движений в суставе.

Каждый пациент дал добровольное информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был утвержден локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 14.04.2015 года) и Ученым советом ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России.

Для обоснования возможности применения клеточных культур проведены микроморфологические и иммуногистохимические исследования капсул фиброзно-анкилозированных суставов.

Морфометрический анализ микропрепаратов проводился в 10 полях зрения, $\times 400$. Состояние клеточной культуры в динамике оценивали с помощью инвертированного микроскопа «Leica DMI 3000B», оснащенного программой визуализации изображений. Концентрацию клеток, жизнеспособность и их фенотип определяли на цитофлуориметре Navios «Becton Coulter, USA», используя панель моноклональных антител «Becton Coulter»: CD45 PC5, CD14 PC5, CD HLA-DR PC7, CD 34 PC7, CD 90 Fitc, CD 105 PE, CD 44 Fitc, CD 73 PE, CD 10 PC7, CD 13 PC5 с соответствующими изотипическими контролями.

Состояние функции кисти оценивали, используя DASH-опросник и авторский опросник [1].

Для проверки выдвигаемых гипотез использовали методы непараметрической статистики. Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Описание данных приведено средним и ошибкой среднего.

Полученные результаты.

До операции клиническое обследование показало практически полное отсутствие активных движений в пораженном суставе у всех больных, палец находился в порочном положении сгибания. На рентгенограммах фиброзноанкилозированных проксимальных межфаланговых суставов пальцев кисти (ФАПМС кисти) наблюдалось неравномерное сужение суставных щелей с узурацией суставных поверхностей. При исследовании гистотопографических срезов ФАПМС кисти выявлено почти полное заполнение суставной полости плотной

соединительной тканью с неупорядоченным расположением коллагеновых волокон и клеток, мозаичное отсутствие гиалинового хряща на эпифизах костей и дистрофические изменения оставшихся островков гиалинового хряща (рис.1).

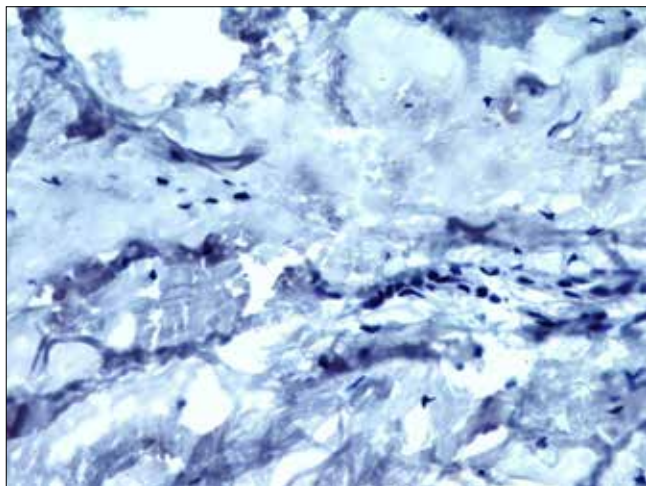


Рис. 1. Микропрепарат капсулы фиброанкилозированного сустава до distraction (ув.х400): неравномерно клеточные участки плотной волокнистой соединительной ткани с разнонаправленным расположением коллагеновых волокон, очагами гиалиноза, немногочисленными фиброцитами, фибробластами, тучными клетками и редко расположенными мелкими сосудами.

Постепенно дистрагируемые патологически измененные ткани суставной капсулы приобретают новые биологические свойства, повышающие их жизнеспособность и устойчивость к действию внешних повреждающих факторов [2]. Фактически происходит адаптация тканей к воздействию вектора поля механического напряжения: повышается васкуляризация, увеличивается количество клеток фибробластического ряда, стимулируется миграция из своих тканевых ниш в дистрагированную капсулу клеток, маркируемых антителами CD 117 (тучные клетки и стволовые мезенхимальные клетки) – рис.2.

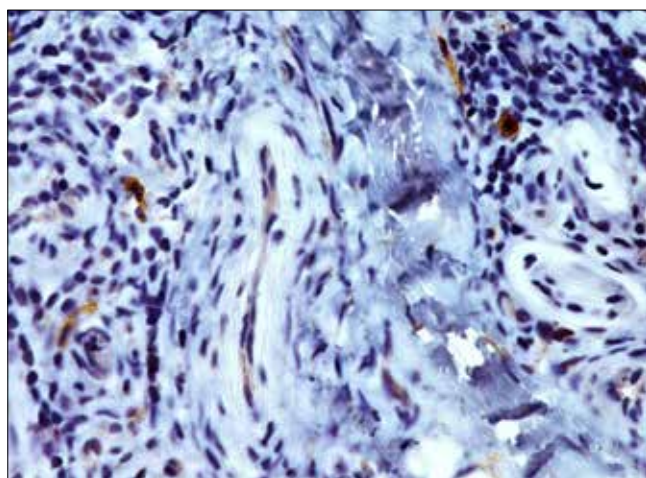


Рис. 1. Микропрепарат капсулы фиброанкилозированного сустава после distraction (ув.х400): упорядоченное расположение коллагеновых волокон с заметным возрастанием клеток фибробластического ряда и новообразованных сосудов капиллярного типа, значительный рост числа тучных клеток.

Выявленный структурный феномен увеличения популяции тучных и стволовых мезенхимальных клеток в ткани дистрагированной капсулы дал нам основание предположить, что экзогенное увеличение количества ММСК в мягком остоле патологически измененного сустава благоприятно скажется на адаптационной перестройке аутологичных ММСК в пораженном суставе.

ММСК жировой ткани, введенные в полость сустава после окончания distraction на этапе артропластики, по нашему мнению, могут служить не только механическим лубрикантом, облегчающим движения, но и мощным катализатором репаративных процессов.

Предложенная нами технология лечения больных с фиброзными анкилозами проксимального межфалангового сустава включает несколько этапов. Первый этап – подготовительный или предоперационной подготовки. Его важным элементом является достижение комплаентности между врачом и пациентом. Врач должен учитывать планы и желания пациента, донести до него всю важность реализации разработанной программы лечения, информировать о сроках лечения, возможных осложнениях, о необходимости выполнения активных реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде. «Это моя кисть, и только я смогу заставить её работать» – должно стать девизом. В этом периоде при наличии отека сустава, ран на пальце назначается соответствующая физиотерапия (фототерапия лампой «Биоптрон», лазеротерапия, токи высокой частоты и т.д.).

На данном этапе производился забор жировой ткани у пациента в объеме 1-2,0 см³ подкожно-жировой клетчатки, взятой с предплечья. Жировая ткань в условиях культурального бокса в ламинаре многократно промывалась в растворе Хенкса с антибиотиками (пенициллин/стрептомицин). С помощью механической дезагрегации и тепловой ферментативной обработки выделяли клетки стромально-васкулярной фракции. Далее клетки культивировали на пластике Costar в CO₂ инкубаторе при температуре 37°C в ростковой среде α -MEM. После формирования субконфлюэнтного монослоя 50-60% выполняли первое пассирование культуры и выращивали до 3-4 пассажа, на котором определяли фенотип клеток. Фенотип клеток соответствовал типичному фенотипу ММСК: CD 90+, CD 105+, CD 73+, CD 44+, CD 10+, CD 13+, CD 45-, CD 34-, CD 14-, CD HLA-DR-, что подтверждало возможность их использования для клинических целей. Жизнеспособность клеток составила 98%. На основании полученных данных составляли паспорт культуры, которая проверялась на стерильность и контаминацию микоплазмами и вирусами. Клетки трижды отмывали от среды и в стерильном физиологическом растворе с добавлением 10 % аутологичной сыворотки передавали в операционную в день операции.

На втором этапе осуществлялось наложение дистракционного аппарата «Ellis Mini-Fixateur». Темп distraction в аппарате составлял 0,5 мм в сутки. Общая продолжительность distraction – 49,6 $\pm$ 0,1 дней.

Третьим этапом выполняли снятие аппарата с одномоментной артропластикой суставных поверхностей. После демонтажа конструкции по нейтральной линии в проекции дистрагированной щели проксимального межфалангового сустава производили V-образный разрез с длиной плеча 5 мм. С помощью радиоскальпеля производили корригирующую остеотомию внутрисуставного костного дистракционного регенерата. Инсулиновым шприцом в полость сустава вводили 2,34 $\times$ 10⁶/мл аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в среде (pH-7,2) объемом 1,0 мл. После введения клеток в полость сустава рана наглухо зашивалась. На опера-

ционном столе у всех больных восстановлен полный объем пассивных движений в суставе.

Четвертый, заключительный этап – послеоперационная реабилитация. Выявленная нами ранее во время предварительного анализа результатов лечения по традиционной технологии потеря активных движений после снятия дистракционного аппарата доказывает необходимость проведения в послеоперационном периоде интенсивного курса реабилитационных мероприятий. При контрольном осмотре 35 пациентов, лечившихся с использованием только традиционных технологий, установлено, что через три месяца после снятия аппарата ни у одного из них не было полного восстановления амплитуды активных движений в проксимальном межфаланговом суставе. Дефицит активного разгибания составлял в среднем $40,0 \pm 12,5^\circ$. Данные DASH-опросника ($26,4 \pm 3,5$ баллов) и нашего опросника ($82,0 \pm 3,5$ балла) свидетельствовали о положительной динамике, но не о полном восстановлении функции кисти.

Технология артропластики с введением в полость сустава культуры живых клеток подразумевает определенные требования к выбору потенциальных физических факторов. Они должны воздействовать на уменьшение рубцово-спаечного процесса, уменьшение болевого синдрома, отека пальца, увеличение амплитуды движений. Влияние этих факторов не должно быть губительным для введенных в полость сустава клеток.

В комплекс реабилитационных мероприятий мы включили магнитотерапию (бегущее импульсное магнитное поле от аппарата «Алмаг-01», ежедневно по 10 минут), ультразвук низкой интенсивности (портативный аппарат для комбинированной физиотерапии «Sonopuls-492 new» фирмы «Enraf Nonius», излучатель диаметром 0,8 см², время воздействия – 5-8 минут).

Выбор предложенных методов был основан на полученных нами результатах экспериментов *in vitro* по воздействию этих факторов на культуру ММСК жировой ткани. Было доказано, что воздействие магнитным полем в терапевтических дозировках не оказывает цитотоксического эффекта на морфологию ММСК жировой ткани; не влияет на иммунофенотип, жизнеспособность, пролиферативную и секреторную активность клеток культуры. Воздействие ультразвуком низкой интенсивности в терапевтических дозировках на культуру ММСК жировой ткани *in vitro* также не оказывало влияния на жизнеспособность, фенотип и морфологию ММСК в культуре. Под воздействием ультразвука, независимо от особенностей культуры ММСК и её генеза (пол, возраст донора, характера повреждающего фактора), отмечалась отчетливая тенденция к увеличению пролиферативной активности клеток и активации синтеза фибронектина [3, 4]. Полученные экспериментальные данные подтверждали безопасность воздействия этих факторов в физиотерапевтических дозах на сустав, в полость которого могут быть имплантированы ММСК. Аппаратура для проведения подобных процедур имеется в физиотерапевтических отделениях учреждений практического здравоохранения, а стоимость их невысока.

Решающая роль в комплексе послеоперационной реабилитации принадлежит лечебной физкультуре в виде активных и пассивных упражнений для оперированного пальца. Лечебную физкультуру, равно, как и ультразвук, мы рассматривали как одни из действующих факторов поля механического напряжения, которые могут влиять на пролиферацию, миграцию и адгезию клеток [5].

Сгибание-разгибание (активное или пассивное) в

проксимальном межфаланговом суставе можно условно рассматривать как действие помпы с меняющимся давлением в суставе (циклическая нагрузка). В эксперименте доказано, что циклические нагрузки могут стимулировать хондрогенную дифференцировку ММСК [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Физиологические механизмы воздействия поля механического напряжения на клетки сложны и до конца не изучены. Установлено, что механическая нагрузка индуцирует синтез трансформирующего фактора роста (TGF β 1, TGF β 3), который может стимулировать ММСК к дифференцировке в хондроциты [12, 13, 14].

Под влиянием фактора роста активируются экспрессии индуцибельной простагландин-синтазы (Cox-2) и продукции простогландина E2, что необходимо для перехода клеток из G1-фазы в S-фазу репликации ДНК и последующей активной пролиферации [15, 16].

Изменение под действием ультразвука и механической нагрузки уровня экспрессии матричной РНК (mRNA) маркеров генов специфических белков хондроцитов подтверждает переход клеток из одной фазы в другую [6, 17, 18].

Кроме того, увеличение продукции простогландина E2 (PGE2) ведет к усилению микроциркуляции, за счет его сосудорасширяющего действия на большинство сосудов [19, 20].

Механическая нагрузка стойко модулирует экспрессию генов специфических белков хондроцитов [21, 22, 23]. Экспрессия под влиянием нагрузки генов протеогликана 4 (PRG4) и гиалуронсинтаз (HAS1, HAS2) стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, нормализует синовиальный гомеостаз [17]. Все эти процессы приводят к усиленной пролиферации клеток и, как следствие, стимуляции хондрогенеза.

Таким образом, поле механического напряжения играет важную роль в репарации хрящевой ткани, и применение ультразвука и кинезотерапии после введения в сустав ММСК вполне оправдано.

Применение предлагаемой нами технологии у трех пациентов с фиброзными анкилозами проксимальных межфаланговых суставов пальцев кисти показало обнадеживающие результаты. Ни у одного из оперированных больных спустя два месяца после вмешательства не было отмечено потери активных движений в суставе.

Заключение.

Применение дистракционного метода с последующей артропластикой «в чистом виде» не решает в полной мере проблему восстановления функции в проксимальном межфаланговом суставе. В этих целях весьма перспективным представляется введение в полость сустава на заключительном этапе артропластики мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, которые служат не только механическим лубрикантом, облегчающим движения, но и мощным катализатором репаративных процессов.

Для достижения хороших результатов лечения необходимо проведение в послеоперационном периоде реабилитационных мероприятий, включающих магнитотерапию, ультразвук, активные и пассивные упражнения для суставов пальцев, которые не оказывают отрицательного воздействия на культуру введенных клеток и стимулируют регенераторные процессы.

Мы отдаем себе отчет в том, что наши результаты являются предварительными, сроки наблюдения за пациентами малы, но, тем не менее, даже они свидетельствуют о перспективности использования данной технологии и необходимости дальнейшего изучения проблемы применения клеточных культур в хирургии кисти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новиков А.В., Белова А.Н., Щедрина М.А., Донченко Е.В. Опросник для оценки повседневной жизненной активности больных с патологией кисти // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н. Приорова; 2004; №2:58-62.
- Бугров С.Н., Давыденко Д.В., Широкова Н.Ю., Новиков А.В., Петров С.В. Морфологическое обоснование distraction как подготовительного этапа биоактивной артропластики межфалангового сустава кисти при фиброзном анкилозе // Вестник травматологии и ортопедии им.Приорова; 2016; №4: 34-39.
- Алейник Д.Я., Щедрина М.А., Новиков А.В., Петров С.В., Сидорова Т.И., Чарыкова И.Н., Рубцова Ю.П. Влияние бегущего импульсного магнитного поля и полихроматического некогерентного поляризованного света в физиотерапевтических дозировках на мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани на модели in vitro // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований; 2015; №12: 625-628.
- Алейник Д.Я., Щедрина М.А., Новиков А.В., Чарыкова И.Н., Рубцова Ю.П. Исследование воздействия ультразвука низкой интенсивности на ММСК человека в системе in vitro // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований; 2016; № 11-5: 886-890.
- Hafsa M. The biophysical effects of low intensity ultrasound on the morphology, growth and differentiation potential of bone marrow-derived Mesenchymal stem cells // M.Res. thesis. – University of Birmingham, 2012. <http://etheses.bham.ac.uk/information.html>.
- Campbell J.J., Lee D.A., Bader D.L. Dynamic compressive strain influences chondrogenic gene expression in human mesenchymal stem cells // Biorheology; 2006; V.43 (3-4): 455-470.
- Miyazaki K., Trindade M.C., Lindsey D.P., Beaupré G.S., Carter D.R., Goodman S.B., Schurman D.J., Smith R.L. Dose- and time-dependent effects of cyclic hydrostatic pressure on transforming growth factor-beta3-induced chondrogenesis by adult human mesenchymal stem cells in vitro // Tissue Eng.; 2006; V.12(8): 2253-2262.
- Miyazaki K. Effects of hydrostatic pressure and transforming growth factor-beta 3 on adult human mesenchymal stem cell chondrogenesis in vitro // Tissue Eng.; 2006; V.12 (6): 1419-1428.
- Mouw J.K., Connolly J.T., Wilson C.G., Michael K.E., Levenston M.E. Dynamic compression regulates the expression and synthesis of chondrocyte-specific matrix molecules in bone marrow stromal cells // Stem Cells; 2007; V.25 (3): 655-663.
- Terraciano V., Hwang N., Moroni L., Park H.B., Zhang Z., Mizrahi J., Seliktar D., Elisseeff J. Differential response of adult and embryonic mesenchymal progenitor cells to mechanical compression in hydrogels // Stem Cells; 2007; V.25 (11): 2730-2738.
- Bonzani I.C., Campbell J.J., Knight M.M., Williams A., Lee D.A., Bader D.L., Stevens M.M. Dynamic compressive strain influences chondrogenic gene expression in human periosteal cells: a case study // J. Mech. Behav. Biomed. Mater.; 2012; N11: 72-81.
- Klein-Nulend J., Roelofs J., Sterck J.G., Semens C.M., Burger E.H. Mechanical loading stimulates the release of transforming growth factor-beta activity by cultured mouse calvariae and periosteal cells // J. Cell Physiol.; 1995; V.163 (1): 115-119.
- Huang C.Y., Hagar K.L., Frost L.E., Sun Y., Cheung H.S. Effects of cyclic compressive loading on chondrogenesis of rabbit bone-marrow derived mesenchymal stem cells // Stem Cells.; 2004; V.22 (3): 313-323.
- Li Z., Kupcsik L., Yao S.J., Alini M., Stoddart M.J. Mechanical load modulates chondrogenesis of human mesenchymal stem cells through the TGF-beta pathway // J. Cell Mol Med.; 2010; V.14 (6A): 1338-1346.
- Hughes-Fulford M. Physiological effects of microgravity on osteoblast morphology and cell biology // Adv. Space Biol. Med.; 2002; N8: 129-157.
- Dai Z.Q., Wang R., Ling S.K., Wan Y.M., Li Y.H. Simulated microgravity inhibits the proliferation and osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells // Cell Prolif.; 2007; V.40 (5): 671-684.
- Li Z., Yao S., Alini M., Grad S. Different response of articular chondrocyte subpopulations to surface motion // Osteoarthritis Cartilage; 2007; V.15 (9): 1034-1041.
- Lim K., Kim J., Seonwoo H., Park S.H., Choung P.H., Chung J.H. In vitro effects of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on the osteogenic differentiation of human alveolar bone-derived mesenchymal stem cells for tooth tissue engineering // Biomed. Res. Int. – 2013. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/269724>.
- Буравкова Л.Б., Гершович П.М., Гершович Ю.Г., Григорьев А.И. Механизмы гравитационной чувствительности остеогенных клеток-предшественников // Acta naturae; 2010; T.2 (1,4): 30-39.
- Searby N.D., Steele C.R., Globus R.K. Influence of increased mechanical loading by hypergravity on the microtubule cytoskeleton and prostaglandin E2 release in primary osteoblasts // Am. J. Physiol. Cell Physiol.; 2005; V.289 (1): 148-158.
- Aigner T., Dudhia J. Phenotypic modulation of chondrocytes as a potential therapeutic target in osteoarthritis: a hypothesis // Ann. Rheum. Dis.; 1997; V.56 (5): 287-291.
- Aigner T., Söder S., Gebhard P.M., McAlinden A., Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis – structure, chaos and senescence // Nat. Clin. Pract. Rheumatol.; 2007; V.3(N7): 287-291.
- Bobacz K., Erlacher L., Smolen J., Soleiman A., Graninger W.B. Chondrocyte number and proteoglycan synthesis in the aging and osteoarthritic human articular cartilage // Ann. Rheum. Dis.; 2004; V.63(12): 1618-1622

REFERENCES

- Novikov A.V., Belova A.N., Shhedrina M.A., Donchenko E.V. [Questionnaire for the evaluation of daily life activity in patients with wrist pathology]. Vestnik travmatologii i ortopedii im.N.N. Priorova; 2004; №2:58-62 (Rus).
- Bugrov S.N., Davydenko D.V., Shirokova N.Ju., Novikov A.V., Petrov S.V. [Morphologic Substantiation of Distraction as a Preparatory Step for Bioactive Interphalangeal Hand Joint Arthroplasty in Fibrous Ankylosis]. Vestnik travmatologii i ortopedii im.Priorova; 2016; №4: 34-39 (Rus).
- Alejnik D.Ja., Shhedrina M.A., Novikov A.V., Petrov S.V., Sidorova T.I., Charykova I.N., Rubcova Ju.P. [The effect of pulsed traveling magnetic field and polychromatic incoherent polarized light in physiotherapeutic dose on multipotent mesenchymal stem cells of adipose tissue for an in vitro model]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij; 2015; №12: 625-628 (Rus).
- Alejnik D.Ja., Shhedrina M.A., Novikov A.V., Charykova I.N., Rubcova Ju.P. [Study of low-intensity ultrasound effect on human mmcs in vitro]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij; 2016; № 11-5: 886-890 (Rus).
- Hafsa M. The biophysical effects of low intensity ultrasound on the morphology, growth and differentiation potential of bone marrow-derived Mesenchymal stem cells // M.Res. thesis. – University of Birmingham, 2012. <http://etheses.bham.ac.uk/information.html>.
- Campbell J.J., Lee D.A., Bader D.L. Dynamic compressive strain influences chondrogenic gene expression in human mesenchymal stem cells // Biorheology; 2006; V.43 (3-4): 455-470.
- Miyazaki K., Trindade M.C., Lindsey D.P., Beaupré G.S., Carter D.R., Goodman S.B., Schurman D.J., Smith R.L. Dose- and time-dependent effects of cyclic hydrostatic pressure on transforming growth factor-beta3-induced chondrogenesis by adult human mesenchymal stem cells in vitro // Tissue Eng.; 2006; V.12(8): 2253-2262.
- Miyazaki K. Effects of hydrostatic pressure and transforming growth factor-beta 3 on adult human mesenchymal stem cell chondrogenesis in vitro // Tissue Eng.; 2006; V.12 (6): 1419-1428.
- Mouw J.K., Connolly J.T., Wilson C.G., Michael K.E., Levenston M.E. Dynamic compression regulates the expression and synthesis of chondrocyte-specific matrix molecules in bone marrow stromal cells // Stem Cells; 2007; V.25 (3): 655-663.
- Terraciano V., Hwang N., Moroni L., Park H.B., Zhang Z., Mizrahi J., Seliktar D., Elisseeff J. Differential response of adult and embryonic mesenchymal progenitor cells to mechanical compression in hydrogels // Stem Cells; 2007; V.25 (11): 2730-2738.
- Bonzani I.C., Campbell J.J., Knight M.M., Williams A., Lee D.A., Bader D.L., Stevens M.M. Dynamic compressive strain influences chondrogenic gene expression in human periosteal cells: a case study // J. Mech. Behav. Biomed. Mater.; 2012; N11: 72-81.
- Klein-Nulend J., Roelofs J., Sterck J.G., Semens C.M., Burger E.H. Mechanical loading stimulates the release of transforming growth factor-beta activity by cultured mouse calvariae and periosteal cells // J. Cell Physiol.; 1995; V.163 (1): 115-119.
- Huang C.Y., Hagar K.L., Frost L.E., Sun Y., Cheung H.S. Effects of cyclic compressive loading on chondrogenesis of rabbit bone-marrow derived mesenchymal stem cells // Stem Cells.; 2004; V.22 (3): 313-323.
- Li Z., Kupcsik L., Yao S.J., Alini M., Stoddart M.J. Mechanical load modulates chondrogenesis of human mesenchymal stem cells through the TGF-beta pathway // J. Cell Mol Med.; 2010; V.14 (6A): 1338-1346.
- Hughes-Fulford M. Physiological effects of microgravity on osteoblast morphology and cell biology // Adv. Space Biol. Med.; 2002; N8: 129-157.
- Dai Z.Q., Wang R., Ling S.K., Wan Y.M., Li Y.H. Simulated microgravity inhibits the proliferation and osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells // Cell Prolif.; 2007; V.40 (5): 671-684.
- Li Z., Yao S., Alini M., Grad S. Different response of articular chondrocyte subpopulations to surface motion // Osteoarthritis Cartilage; 2007; V.15 (9): 1034-1041.
- Lim K., Kim J., Seonwoo H., Park S.H., Choung P.H., Chung J.H. In vitro effects of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on the osteogenic

- differentiation of human alveolar bone-derived mesenchymal stem cells for tooth tissue engineering // Biomed. Res. Int. – 2013. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/269724>.
19. Buravkova L.B., Gershovitch P.M., Gershovitch Ju.G., Grigor'ev A.I. [Mechanisms of Gravitational Sensitivity of Osteogenic Precursor Cells]. *Acta naturae*; 2010; T.2 (1,4): 30-39 (Rus).
 20. Searby N.D., Steele C.R., Globus R.K. Influence of increased mechanical loading by hypergravity on the microtubule cytoskeleton and prostaglandin E2 release in primary osteoblasts // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*; 2005; V.289 (1): 148-158.
 21. Aigner T., Dudhia J. Phenotypic modulation of chondrocytes as a potential therapeutic target in osteoarthritis: a hypothesis // *Ann. Rheum. Dis.*; 1997; V.56 (5): 287-291.
 22. Aigner T., Söder S., Gebhard P.M., McAlinden A., Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis – structure, chaos and senescence // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*; 2007; V.3(N7): 287-291.
 23. Bobacz K., Erlacher L., Smolen J., Soleiman A., Graninger W.B. Chondrocyte number and proteoglycan synthesis in the aging and osteoarthritic human articular cartilage // *Ann. Rheum. Dis.*; 2004; V.63(12): 1618-1622.

РЕЗЮМЕ

В лечении пациентов с фиброзными анкилозами проксимального межфалангового сустава широко используется метод distraction, когда на первом этапе осуществляется наложение чрескостного аппарата, а затем после его снятия выполняется артропластика. Применение distractionного метода с последующей артропластикой «в чистом виде» не решает в полной мере проблему восстановления функции в проксимальном межфаланговом суставе. Предложена новая технология лечения фиброзных анкилозов проксимальных межфаланговых суставов, сочетающая методы distraction, артропластики, клеточной терапии и «агрессивной» реабилитации.

Цель нашей работы – обоснование применения реабилитационных технологий у пациентов с фиброзными анкилозами проксимальных межфаланговых суставов кисти, в лечении которых применялись стандартные хирургические методы в сочетании с применением культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани.

Предложена технология лечения больных с фиброзными анкилозами проксимального межфалангового сустава, включающая несколько этапов. На первом этапе осуществляется забор жировой ткани у пациента.

На втором – наложение distractionного аппарата «Ellis Mini-Fixateur». Темп distraction в аппарате составлял 0,5 мм в сутки. На третьем этапе выполняли снятие аппарата с одновременной артропластикой и введением в полость сустава культуры ММСК. Четвертый этап – послеоперационная реабилитация с проведением курса магнитотерапии, ультразвука и индивидуальной лечебной гимнастики. Воздействие этих факторов не оказывает цитотоксического эффекта на ММСК жировой ткани, не влияет на иммунофенотип, жизнеспособность, пролиферативную и секреторную активность клеток. Применение предлагаемой технологии у трех пациентов с фиброзными анкилозами проксимальных межфаланговых суставов пальцев кисти показало отсутствие потери активных движений в суставе спустя два месяца после вмешательства.

Ключевые слова: кисть, проксимальный межфаланговый сустав, фиброзный анкилоз, distraction, мультипотентные мезенхимальные клетки, физиофакторы, реабилитация.

ABSTRACT

In the treatment of patients with fibrous ankylosis of pip joints, the distraction method is widely used, when the first stage of it involves the imposition of a perosseous apparatus, and then after its removal, arthroplasty is performed. The use of the distraction method with subsequent arthroplasty "in its pure form" cannot completely resolve the problem of restoring the function in a PIP joint. A new technology for the treatment of PIP joint fibrous ankylosis is proposed, combining the methods of distraction, arthroplasty, cellular therapy and "aggressive" aftertreatment.

The purpose of our work is to substantiate the use of rehabilitation technologies in patients with hand PIP joint fibrous ankylosis in the treatment of which standard surgical methods were used in combination with the use of a culture of multipotent mesenchymal stem cells (MMSC) of adipose tissue.

A technology of treatment of patients with PIP joint fibrous ankylosis is proposed, which includes several stages. At the first stage adipose tissue is taken from a patient.

At the second stage the "Ellis Mini-Fixateur" distraction apparatus is imposed. The rate of distraction in the apparatus was 0.5 mm per day. At the third stage the apparatus was removed with simultaneous arthroplasty and injection into the joint cavity of the MMSC culture. The fourth stage includes postsurgical aftertreatment including magnetotherapy, ultrasound treatment and individual therapeutic exercises. The effect of these factors exert no cytotoxic effects on the MMSC of adipose tissue, it does not affect the immunophenotype, viability, proliferative and secretory activity of cells. The use of the proposed technology in three patients with hand finger PIP joint fibrous ankylosis showed no loss of active movements in the joint two months after the intervention.

Keywords: hand, PIP joint, fibrous ankylosis, distraction, multipotent mesenchymal cells, physiofactors, aftertreatment.

Контакты:

Новиков А.В. E-mail: novik2.55@inbox.ru