

# Преимущество лечения по восстановлению суставного хряща с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® в сравнении с техникой микрофрактурирования сохраняется в течение 5 лет в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании

Суставной хрящ (Cartilage)

2015 г., том 6 (2), 62–72

© Все права принадлежат авторам. 2014 г.

Копирование и разрешения:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

ЦИО: 10.1177/1947603514562064

cart.sagepub.com



Мэтью С. Шайв (Matthew S. Shive)<sup>1</sup>, Уильям Д. Стэниш (William D. Stanish)<sup>2</sup>, Роберт Маккормак (Robert McCormack)<sup>3</sup>, Франсиско Форриоль (Francisco Forriol)<sup>4</sup>, Николас Мотади (Nicholas Mohtadi)<sup>5</sup>, Стефан Пеле (Stéphane Pelet)<sup>6</sup>, Жак Денойер (Jacques Desnoyers)<sup>7</sup>, Стефан Мето (Stéphane Méthot)<sup>1</sup>, Кендра Вехик (Kendra Vehik)<sup>8</sup> и Альберто Рестрепо (Alberto Restrepo)<sup>1</sup>

## Аннотация

**Цель.** Эффективность и безопасность хитозанового скаффолда BST-CarGel® для восстановления суставного хряща коленного сустава сравнивались с отдельным применением техники микрофрактурирования на протяжении 1 года в ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования. Целью настоящего отчета является исследование структурных и клинических результатов в течение 5 лет. **План.** Международное рандомизированное контролируемое исследование включало 80 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с очаговыми повреждениями мыщелка бедренной кости III или IV степени. Пациентов случайным образом распределили по группам для лечения с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® или одним только методом микрофрактурирования, после лечения следовали стандартные 12 недель реабилитации. Совместные с первичными конечными точками объем и качество восстановленной ткани оценивались количественно по МРТ-изображениям с трехмерной реконструкцией с точки зрения степени заполнения повреждения в процентах и времени релаксации T2. Вторичными конечными точками являлись клиническая польза, измеряемая по шкале оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC), и безопасность. Обобщенные оценочные уравнения использовались для продольного статистического анализа повторных измерений. **Результаты.** Слепленный анализ МРТ-данных показал, что у пациентов, которых лечили с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel®, наблюдался значительно лучший лечебный эффект с точки зрения степени заполнения повреждения ( $P = 0,017$ ) в течение 5 лет по сравнению с группой, где лечение проводилось только методом микрофрактурирования. Значительно лучший лечебный эффект в результате применения хитозанового скаффолда BST-CarGel® также наблюдался в отношении времени релаксации T2 восстановленной ткани ( $P = 0,026$ ), которое было ближе к нативному суставному хрящу, по сравнению с группой, где лечение проводилось методом микрофрактурирования. В группах хитозанового скаффолда BST-CarGel® и техники микрофрактурирования наблюдались значительные улучшения через 5 лет по всем подшкалам оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера ( $P < 0,0001$ ) по сравнению с исходными показателями до начала лечения, и в этом отношении различия между группами отсутствовали. Безопасность была сопоставимой в обеих группах. **Выводы.** Хитозановый скаффолд BST-CarGel® показал свою эффективность в качестве среднесрочного лечения по восстановлению суставного хряща. За 5 лет результаты лечения с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® сохранились и значительно превышали результаты, полученные при лечении одним только методом микрофрактурирования, с точки зрения объема и качества восстановленной ткани. Клиническая польза после лечения с использованием хитозанового скаффолда BST-CarGel® и метода микрофрактурирования была очень значительной, если сравнивать с исходными показателями.

## Ключевые слова:

восстановление суставного хряща; хитозан; количественная оценка МРТ-изображений; микрофрактурирование; скаффолд

<sup>1</sup> «Пирамал Хэлскэа (Канада) Лтд.» (Piramal Healthcare (Canada) Ltd.), Лаваль, Квебек, Канада

<sup>2</sup> Хирургическое отделение, Университет Дэлхаузи, Галифакс, Новая Шотландия, Канада

<sup>3</sup> Отделение ортопедической хирургии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада

<sup>4</sup> Школа медицины, исследовательский центр Университета Святого Павла, Мадрид, Испания

<sup>5</sup> Центр спортивной медицины Университета Калгари, Калгари, Альберта, Канада

<sup>6</sup> Ортопедическое отделение, Больница младенца Иисуса (СНА-Pavillon Enfant-Jésus), Квебек, Квебек, Канада

<sup>7</sup> Больница Шарля ле Мойна, Гринфилд-Парк, Квебек, Канада

<sup>8</sup> Отделение эпидемиологии и биостатистики, Университет Южной Флориды, Тампа, Флорида, США

## Автор для переписки:

Мэтью С. Шайв, бульвар Арман-Фраппье (Armand-Frappier Blvd), 475, Лаваль, Квебек, Канада, H7V 4B3

Электронная почта: matthewshive1@gmail.com

## Введение

Поиск решения проблемы повреждений суставного хряща продолжается, несмотря на десятилетия ортопедического опыта в области коленного сустава. Ни один из текущих методов восстановления, которые включают стимулирование костного мозга, терапию на основе культивируемых клеток и трансплантацию, не был достаточно изучен, особенно в среднесрочной и долгосрочной перспективе (5–10 лет), для глубокого понимания того, какие факторы определяют долгосрочные результаты этой представляющей трудности патологии.<sup>1–3</sup> Тем не менее, фундаментальной целью любого метода лечения по реконструкции суставного хряща является предотвращение прогрессирования заболевания до стадии вторичного остеоартрита<sup>4, 5</sup> путем достижения структурного восстановления, сопоставимого с нативным гиалиновым хрящом, и обеспечения долговечности, функционирования сустава и облегчения боли.

Техника микрофрактурирования, фактически являющаяся терапевтическим стандартом и наиболее распространенным хирургическим методом лечения первой линии<sup>6, 7</sup> для небольших повреждений суставного хряща, представляет собой преднамеренную перфорацию субхондральной кости под повреждением хряща с целью вызвать кровотечение и последующее восстановление, обусловленное свойствами костного мозга.<sup>8, 9</sup> Повсеместно заявляется, что в результате микрофрактурирования у восстановленной волокнистой хрящевой ткани отсутствует структура гиалинового суставного хряща,<sup>6, 8, 10, 11</sup> а клинический эффект длится 2–3 года.<sup>6, 12, 13</sup> Это несоответствие и неоптимальные объем и качество восстановленной ткани могут быть вызваны нестабильностью фибринового сгустка, образованного в месте повреждения из крови, поступающей из костного мозга,<sup>6, 11, 14–16</sup> который сокращается и отслаивается после операции как результат обусловленной тромбоцитами его, сгустка, ретракции.<sup>14, 17–19</sup>

Хитозановый скаффолд BST-CarGel® («Пирамал Лайф Сайенсез» (Piramal Life Sciences), отдел биоортопедии) был разработан с целью стабилизировать сгусток крови, образовавшийся в результате выполнения микрофрактурирования, путем распространения растворимого полимерного матрикса, содержащего хитозан, по цельной крови и имплантации смеси над отверстиями доступа к костному мозгу в поврежденной области суставного хряща. Хитозан – это широко распространенный аминополисахарид, содержащийся в экзоскелете ракообразных, который обладает множеством свойств, необходимых биоматериалу.<sup>20–22</sup> Хитозановый скаффолд BST-CarGel® разработан как цитосовместимый жидкий раствор хитозана с физиологическим уровнем pH,<sup>23</sup> который не мешает нормальной коагуляции цельной крови, но измеримо укрепляет имплантированный сгусток, препятствуя его ретракции.<sup>19</sup> Физически сохраняя критически важные факторы крови над отверстиями доступа к костному мозгу,<sup>14, 19, 24</sup> хитозановый скаффолд BST-CarGel® демонстрирует увеличение объема и качества восстановленного хряща<sup>14, 19, 25, 26</sup> в результате специфических изменений последовательности этапов процесса регенерации по сравнению со стимулированием костного мозга, выполняемым отдельно.<sup>24, 27, 28</sup>

Было проведено международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению результатов лечения клинически

проявляющихся повреждений суставного хряща мышечка бедренной кости с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® и одного только метода микрофрактурирования.<sup>26</sup> Анализ первичной эффективности основывался на совместного с первичной конечной точкой восстановления объема и качества суставного хряща через 1 год, которые оценивались количественно по МРТ-изображениям с трехмерной реконструкцией. Вторичной конечной точкой являлась клиническая польза, измеряемая по шкале оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC; версии визуальной аналоговой шкалы (ВАШ)).<sup>29</sup> Однолетнее рандомизированное контролируемое исследование было взято за основу для получения разрешения на продажу хитозанового скаффолда BST-CarGel® в Канаде и Европе и продлено по дополнительному протоколу на 5 лет в рамках последующего наблюдения.

## Материалы и методы

Полное описание методики, использованной в исходном однолетнем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (<https://clinicaltrials.gov>; № NCT00314236), было представлено ранее<sup>26</sup> с указанием критериев включения пациентов, описанием процесса рандомизации, хирургического лечения и реабилитации, а также критериев эффективности, включая подробную информацию о проведении количественной оценки МРТ-изображений с трехмерной реконструкцией и об опросниках для самостоятельного заполнения. Аналогичные процедуры последующего наблюдения и методы оценки результатов использовались в 5-летнем дополнительном протоколе (<https://clinicaltrials.gov>; № NCT012-46895) и проводились в соответствии с руководством по надлежащей клинической практике.

## План исследования и участники

Исходное однолетнее исследование<sup>26</sup> включало 80 пациентов в 26 местах проведения клинического исследования. Отвечающие критериям пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет имели единичное очаговое повреждение суставного хряща мышечка бедренной кости и умеренную боль в коленном суставе (>4 по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале). Пациентов случайным образом распределили по группам (1:1) для лечения с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® или только метода микрофрактурирования. Пациенты согласились на участие в стандартной 12-недельной программе реабилитации после лечения.

Исследование было односторонне маскированным, поскольку независимая третья сторона, проводившая оценку первичных конечных точек, не была информирована о методах лечения пациентов. Для исследователей и пациентов исследование не было слепым, поскольку разница в размере хирургического разреза была связана с методом лечения. Дополнительный протокол изначально был рассчитан на проведение более длительного последующего наблюдения в течение 2, 3, 4 и 5 лет с соблюдением идентичных критериев эффективности. Всех субъектов, участвовавших в исходном однолетнем исследовании, просили предоставить письменное информированное согласие до начала мероприятий в рамках исследования, чтобы продолжить участие в дополнительном исследовании,

утвержденном экспертными советами медицинских учреждений в каждом из мест проведения клинического исследования до начала мероприятий.

### Критерии эффективности

**Первичный исход.** В качестве первичного исхода оценивалась структура восстановленной ткани, определяемая как объем и качество новой ткани. Для каждого пациента были получены стандартные МРТ-изображения на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, оборудованных коленными катушками для приема и передачи и установленных в предварительно оцененных на соответствие техническим условиям специализированных клиниках. Оценка с помощью МРТ в рамках исходного исследования проводилась до начала лечения, через 1 месяц и 1 год после лечения, а в рамках дополнительного исследования – при включении и через 2, 3, 4 и/или 5 лет, в зависимости от статуса отдельного пациента за период последующего наблюдения. Использовались оптимизированные импульсные последовательности с высоким пространственным разрешением, характерные для морфологической оценки или оценки времени релаксации T2 исследуемых областей. Для морфологической оценки суставного хряща, повреждений хряща и кости использовались трехмерные последовательности градиентного эха с очищением и жироподавлением с получением изображений во фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также трехмерные последовательности градиентного эха с получением изображений в сагиттальной плоскости. Для оценки времени поперечной релаксации (T2) использовались последовательности «двойное эхо» и «быстрое спин-эхо» с жироподавлением и получением изображений в сагиттальной плоскости. Все маскированные изображения отправляли в центральные лаборатории визуализации для централизованного анализа качества изображений и хранения («ВерчуалСкопикс» (VirtualScopics), Рочестер, Нью-Йорк), а также ослепленного количественного анализа («Кьюметрикс Текнолоджиз» (Qmetrics Technologies), Рочестер, Нью-Йорк) с использованием утвержденных методов. При количественной оценке повреждения и биомаркеров регенерации использовалась полуавтоматическая (корректируемая рентгенологом) морфологическая сегментация собственной разработки с программируемым анатомическим атласом всех костей коленного сустава и структур суставного хряща. Рентгенолог, специализирующийся на опорно-двигательном аппарате, с опытом в восстановлении суставных хрящей самостоятельно определял границы повреждения на изображении, полученном через 1 месяц после лечения, тем самым создавая эталон для сравнения при автоматическом совмещении с изображениями, полученными через 1, 2, 3, 4 и 5 лет. Количественная оценка прошедших хирургическую обработку повреждений проводилась с использованием изображений, полученных через 1 месяц после лечения. Полученные результаты представляли собой исходные показатели площади поверхности и объема повреждения. Сегментированный объем новой ткани в трехмерной реконструкции в каждой временной точке затем оценивался с точки зрения степени заполнения в процентах и времени релаксации T2. (Остальные подробности и иллюстрации представлены в статье Стэниша и соавт. <sup>26</sup>) Выбранная рентгенологом область

заднего отдела медиального мышцелка бедренной кости одного и того же коленного сустава анализировалась по каждому пациенту в качестве контрольного нативного суставного хряща.

**Вторичные и третичные исходы.** Клиническая польза оценивалась в качестве вторичного исхода в начале исследования, через 2, 3, 4 и 5 лет после лечения с помощью шкалы оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера, состоящей из 3 подшкал: болевых ощущений, скованности и физического функционирования.

Безопасность оценивалась путем регистрирования всех нежелательных явлений (НЯ) в течение 5 лет после лечения. Понятийно-терминологическая база по безопасности, использованная в ходе настоящего исследования, соответствовала международным регулятивным нормам для клинических исследований, посвященных оценке медицинских изделий.

Третичной конечной точкой являлась краткая форма оценки состояния здоровья по 36 пунктам на основании исследования исходов заболеваний версии 2 (SF-36), <sup>30</sup> которая включает 2 совокупных показателя (физическая и психологическая составляющие), получаемых из 8 подшкал.

Все опросные листы предоставлялись пациентам в ходе визитов, предусмотренных исследованием, или, при необходимости, по электронной почте.

### Статистический анализ

Об определении объема выборки для однолетнего исследования сообщалось ранее. <sup>26</sup> Всех пациентов, прошедших лечение и участвовавших в дополнительном исследовании, включили в оценку эффективности, которая проводилась в соответствии с предварительно одобренным планом статистического анализа. Обобщенные оценочные уравнения использовались для продольного анализа повторных коррелирующих измерений, при этом исходный объем повреждения (определенный через 1 месяц после лечения) рассматривался в качестве предварительно заданной ковариаты для параметров степени заполнения в процентах и времени релаксации T2 на МРТ-изображениях. В продольных моделях изменений в сравнении с исходными показателями по шкале оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера и по краткой форме оценки состояния здоровья по 36 пунктам на основании исследования исходов заболеваний сделали поправку на исходные значения.

Чтобы учесть потенциальное смещение выборки, пациентов, не включенных в дополнительное исследование, сравнивали с включенными в него пациентами, рассматривая исходные демографические переменные пола, статуса курения, ранее проведенной артроскопии, степени активности, возраста, индекса массы тела (ИМТ), количества сеансов физиотерапии после лечения в рамках исследования и объема вылеченного повреждения, а также переменные результатов МРТ через 1 год после лечения (степень заполнения дефекта в процентах и средние показатели времени релаксации T2 на МРТ-изображениях). Метод размножения выборок (бутстреп) использовался для учета разницы в объеме выборки.

Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения «Система статистического анализа» (версия

9.3, «Эс-Эй-Эс Инститют» (SAS Institute), Кэри, Северная Каролина). Все зафиксированные *P*-значения были двусторонними. *P*-значения менее 0,05 расценивались как статистически значимые.

## Результаты

### Включение в исследование и исходные характеристики пациентов

Скрининговые исследования и включение в исходное одностороннее исследование проводились с мая 2006 г. по январь 2009 г., а последующее наблюдение в течение 1 года завершилось в феврале 2010 г. Скрининговые исследования и включение в дополнительное исследование проводились с марта 2011 г. по октябрь 2013 г., а последующее наблюдение в течение 5 лет завершилось в феврале 2014 г. В дополнительном исследовании определенное количество пациентов выбывало в ходе последующего наблюдения во всех установленных временных точках вследствие нескольких факторов, в том числе чрезвычайно затянутых сроков включения как у исходного 12-месячного исследования, так и у дополнительного исследования, усугубленных финансовым банкротством спонсора исходного исследования («БайоСинтек Канада Инк.» (BioSyntech Canada Inc.)) и переходным периодом для спонсора текущего исследования («Пирамал Лайф Сайенсез», отдел биоортопедии). Отсроченное начало дополнительного исследования не позволило 4 пациентам преодолеть временную точку последующего наблюдения, равную 2 годам, а многим другим – преодолеть временные точки, равные 3, 4 и 5 годам, до включения в дополнительное исследование. В итоге, всего 67 (84 %) из изначально включенных 80 пациентов дали согласие на участие в дополнительном исследовании, но их включение осуществлялось постепенно в течение 5-летнего периода исследования, и через 2 года последующего наблюдения были доступны данные только по 4 пациентам (5 %), через 3 года – по 32 пациентам (40 %), через 4 года – по 47 (59 %) пациентам, а через 5 лет – по 60 (75 %) пациентам. Только по 2 пациентам были получены полные данные за 1, 2, 3, 4 и 5 лет. Из-за чрезвычайно малого объема групповых выборок анализ в настоящем отчете ограничивается пациентами, по которым имеются данные, полученные через 5 лет последующего наблюдения. Результаты в группах хитозанового скаффолда BST-CarGel® и микрофрактурирования соответственно составили 33/41 и 26/39 по степени заполнения в процентах, 29/41 и 22/39 по времени релаксации T2, 33/41 и 26/39 по всем 3 подшкалам оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера. Статистическое сравнение исходных характеристик пациентов, не включенных и включенных в дополнительное исследование, показало, что у включенных пациентов был значительно более высокий индекс массы тела, больше площадь выделенного повреждения и пройдено больше сеансов физиотерапии после лечения, чем у не включенных пациентов. По всем остальным параметрам результаты сравнения были схожими.

Исходные демографические характеристики пациентов с имеющимися данными за 5 лет были, в целом, схожими между лечебными группами (Таблица 1), за исключением того, что пациенты в группе, где использовался

хитозановый скаффолд BST-CarGel®, по сравнению с пациентами из группы, где проводилось одно только микрофрактурирование, были значительно моложе ( $34,3 \pm 9,7$  в сравнении с  $40,0 \pm 10,0$  лет;  $P = 0,03$ ), имели значительно более высокий индекс массы тела ( $27,6 \pm 2,8$  в сравнении с  $25,7 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup>;  $P = 0,01$ ) и на 68 % больший ( $P = 0,08$ ) исходный (после хирургической обработки) объем повреждений, как показали результаты количественной оценки МРТ-изображений. В группе, где использовался хитозановый скаффолд BST-CarGel®, было короче медианное время с появления симптомов, чем в группе, где проводилось одно только микрофрактурирование (1,4 в сравнении с 3 годами;  $P = 0,047$ ).

### Первичные исходы

У пациентов, которых лечили с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel®, наблюдался значительно лучший лечебный эффект с точки зрения степени заполнения дефекта в процентах ( $P = 0,017$ ) в течение 5 лет последующего наблюдения по сравнению с группой, где лечение проводилось одним только методом микрофрактурирования. В результате через 5 лет степень заполнения дефектов в процентах составила  $93,79 \% \pm 1,16 \%$  в сравнении с  $86,96 \% \pm 2,85 \%$  (средние значения, полученные методом наименьших квадратов  $\pm$  среднеквадратическая погрешность) соответственно (см. Рис. 1 и Таблицу 2), что было почти идентично степени заполнения в процентах, наблюдавшейся через 1 год ( $P = 0,011$ ).

Значительно лучший лечебный эффект за 5 лет последующего наблюдения ( $P = 0,026$ ) также наблюдался в отношении времени релаксации T2 восстановленной ткани в группе применения хитозанового скаффолда BST-CarGel®, по сравнению с группой, где лечение проводилось только методом микрофрактурирования (см. Рис. 1 и Таблицу 2). Это согласуется со значимой разницей, выявленной через 1 год ( $P = 0,033$ ).<sup>26</sup> Показатели времени релаксации T2 через 5 лет составили  $75,7 \pm 3,2$  и  $90,4 \pm 6,6$  мс (средние значения, полученные методом наименьших квадратов  $\pm$  среднеквадратическая погрешность) в группах хитозанового скаффолда BST-CarGel® и микрофрактурирования соответственно, при этом показатели времени релаксации T2 в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® всегда были ниже и ближе к показателям времени релаксации T2 ипсилатерального нативного суставного хряща, составлявшим  $51,5 \pm 7,5$  мс (средние значения  $\pm$  среднеквадратическое отклонение; количество пациентов  $n = 59$ ), определенным у пациентов через 5 лет последующего наблюдения.

### Вторичные и третичные исходы

В группах хитозанового скаффолда BST-CarGel® и техники микрофрактурирования наблюдались значительные улучшения через 5 лет по всем 3 подшкалам оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера ( $P < 0,0001$ ) по сравнению с исходными показателями до начала лечения (см. Рис. 2). Между лечебными группами за период 1–5 лет не выявлено разницы по подшкалам болевых ощущений ( $P = 0,47$ ), скованности ( $P = 0,24$ ) или функционирования ( $P = 0,33$ ) оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера (см. Рис. 3 и Таблицу 2).

**Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов, по которым имелись данные за 5 лет <sup>a</sup>

Характеристики	BST-CarGel® (n = 34)	Микрофрактурирование (n = 26)	P-значение <sup>b</sup>
Возраст, лет	34,3 ± 9,7	40,1 ± 10,1	0,030
Пол, число пациентов n (%)			0,395
Мужской	22 (64,7)	14 (53,8)	
Женский	12 (35,3)	12 (46,2)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 2,7	25,7 ± 2,9	0,013
Степень активности, число пациентов n (%)			0,520
Высокая	16 (47,1)	15 (57,5)	
Средняя	16 (47,1)	11 (42,3)	
Низкая	2 (5,8)	0 (0)	
Статус курения, число пациентов n (%)			0,939
Никогда не курили	20 (58,8)	14 (53,9)	
Раньше курили	6 (17,7)	5 (19,2)	
Сейчас курят	8 (23,5)	7 (26,9)	
Время, прошедшее с появления симптомов, лет (медианное, диапазон)	1,4 (0,1–19,6)	3,0 (0,3–27,8)	0,047
Показатели по ВАШ при скрининге, см	6,7 ± 1,3	6,9 ± 1,2	0,496
Показатели по подшкалам WOMAC (исходные) <sup>c, d</sup>			
Болевые ощущения	21,2 ± 11,0	22,8 ± 8,7	0,544
Скованность	10,2 ± 4,6	8,7 ± 4,3	0,224
Функционирование	76,9 ± 38,7	73,3 ± 38,2	0,721
Индекс повреждения <sup>e</sup>			
Площадь, см <sup>2</sup> (максимальная)	2,41 ± 1,50 (6,77)	2,08 ± 1,22 (4,46)	0,373
Объем, включая отсутствующую костную ткань (см <sup>3</sup> )	0,99 ± 0,87	0,67 ± 0,47	0,076
Реабилитация			
Число сеансов на пациента за 12-недельный период	29,0 ± 7,4	27,9 ± 7,4	0,588

WOMAC = шкала оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера; ВАШ = визуальная аналоговая шкала длиной 10 см

<sup>a</sup> Если нет иных указаний, значения представляют собой средние ± среднеквадратические отклонения.

<sup>b</sup> P-значения получены с помощью t-критерия Стьюдента для двух выборок, критерия Уилкоксона, критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера.

<sup>c</sup> Шкала оценки WOMAC включает 3 подшкалы: «болевые ощущения», «скованность», «функционирование» в формате визуальной аналоговой шкалы: 0–10 см. Максимальные значения: по болевым ощущениям – 50, по скованности – 20, по функционированию – 170.

<sup>d</sup> Число пациентов n = 33 из группы хитозанового скаффолда BST-CarGel®.

<sup>e</sup> Площадь и объем повреждения определялись после хирургической обработки с помощью количественной оценки МРТ-изображений через 1 месяц после лечения.

Что касается оценки качества жизни, улучшение физической и психологической составляющих по опроснику SF-36 после лечения с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® сохранялось свыше 5 лет, и между группами хитозанового скаффолда BST-CarGel® и микрофрактурирования не выявлено статистически значимой разницы за период 1–5 лет (Таблица 2). Однако у пациентов из группы микрофрактурирования отмечались худшие результаты оценки психологической составляющей, которые упали ниже исходного уровня через 5 лет, по сравнению с пациентами из группы хитозанового скаффолда BST-CarGel® (P = 0,125).

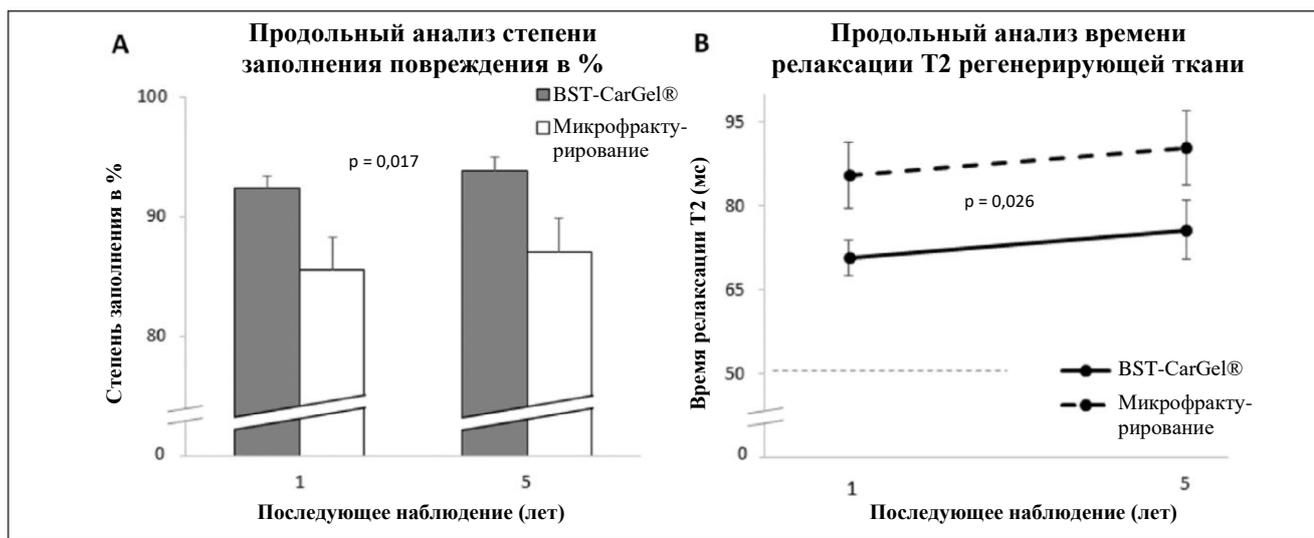
## Безопасность

В целом, оба вида лечения в рамках исследования хорошо переносились, их профили безопасности были признаны сопоставимыми. За 5 лет последующего наблюдения отмечено 54 нежелательных явления у 31 отдельного пациента, 13 (19,4 %) из них находились в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel®, а 18 (26,9 %) – в группе микрофрактурирования. Большая часть нежелательных явлений (>90 %) находилась в диапазоне от незначительной до умеренной степени тяжести. Наиболее распространенными нежелательными явлениями в обеих группах была боль в коленном суставе (11 % по сравнению с 17 % в группах хитозанового скаффолда BST-CarGel® и микрофрактурирования соответственно). В группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® отмечено 2 непредвиденных нежелательных явления, связанных с

процедурой, у 1 пациента (1,5 %) и 1 ожидаемое нежелательное явление у 1 пациента (1,5 %), все они были от незначительной до умеренной степени тяжести и сохранялись через 5 лет последующего наблюдения. В группе микрофрактурирования отмечено 2 ожидаемых нежелательных явления, связанных с процедурой, у 2 пациентов (3 %), они были от незначительной до умеренной степени тяжести и сохранялись через 5 лет последующего наблюдения. В группе микрофрактурирования непредвиденных нежелательных явлений не отмечено. В группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® отмечено 2 непредвиденных нежелательных явления, связанных с процедурой, у 1 пациента (1,5 %), которые были от незначительной до умеренной степени тяжести и сохранялись через 5 лет последующего наблюдения. В группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® не отмечено ожидаемых нежелательных явлений, связанных с изделием. В группе микрофрактурирования не отмечено ни непредвиденных, ни ожидаемых нежелательных явлений, связанных с изделием. Одно (1) серьезное нежелательное явление (СНЯ) отмечено у 1 субъекта в группе микрофрактурирования, которое было умеренным по степени тяжести и никак не было связано с лечением в рамках исследования и индексом выраженности остеоартроза коленного сустава, но потребовало проведения хирургического вмешательства и лучевой терапии. Пациент сообщил ограниченное количество информации, но отметил, что серьезное нежелательное явление сохранялось через 5 лет последующего наблюдения. Ни один пациент ни в одной

из лечебных групп не был исключен из исследования из-за нежелательного явления, серьезного нежелательного

явления или несчастного случая. За 5-летний период исследования не было случаев смерти.



**Рисунок 1.** Продольный анализ повторных измерений объема и качества восстановленного хряща с помощью обобщенных оценочных уравнений в течение 5 лет после лечения. Значения представляют собой средние, полученные методом наименьших квадратов, с поправкой на объем повреждения и средноквадратическое отклонение. (А) Степень заполнения повреждения в процентах: статистически значимое улучшение в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® по сравнению с группой микрофрактурирования ( $P = 0,017$ ). Степень заполнения повреждения в процентах рассчитывается от объемного отношения новой восстановленной ткани до исходного (после хирургической обработки) объема повреждения суставного хряща через 1 месяц после лечения. (Б) Время релаксации T2 восстановленной ткани: статистически значимое улучшение в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® по сравнению с группой микрофрактурирования ( $P = 0,026$ ). Среднее время релаксации T2 получено из общего объема восстановленного суставного хряща. Прерывистая линия обозначает средний показатель времени релаксации T2 ипсилатерального нативного суставного хряща.

## Обсуждение результатов

Настоящее исследование показало, что через 1 год<sup>26</sup> после лечения изолированных полнослойных повреждений суставного хряща с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® наблюдалась более обширная и высококачественная регенерация суставного хряща, сохранявшаяся на протяжении 5 лет, подтверждая гипотезу, что хитозановый скаффолд BST-CarGel® повышает стойкость восстановления суставного хряща и усиливает долговременное структурное превосходство в сравнении с техникой микрофрактурирования. Улучшения с точки зрения болевых ощущений, скованности и функционирования были очень значительными по сравнению с исходными ( $P < 0,0001$ ) на протяжении 5 лет последующего наблюдения в обеих лечебных группах, и использование хитозанового скаффолда BST-CarGel® показало профиль безопасности, эквивалентный технике микрофрактурирования.

Исходные характеристики пациентов, включенных в анализ за 5 лет, были, в целом, сбалансированными, за исключением нескольких существенных исключений. (1) Пациенты в группе, где использовался хитозановый скаффолд BST-CarGel®, по сравнению с пациентами из группы, где проводилось только микрофрактурирование, имели более высокий исходный индекс массы тела ( $P = 0,013$ ) и больший общий объем повреждений ( $P = 0,076$ ). (2) Пациенты в группе, где использовался хитозановый скаффолд BST-CarGel®, по сравнению с пациентами из группы, где проводилось микрофрактурирование, были значительно моложе ( $P = 0,03$ ) и имели более короткое медианное время с появления симптомов ( $P = 0,047$ ). Более высокий исходный индекс массы тела и больший объем повреждений могли расцениваться как погрешности

результатов в группе, где использовался хитозановый скаффолд BST-CarGel®, а более молодой возраст и более короткое время с появления симптомов могли быть преимуществами хитозанового скаффолда BST-CarGel®. Ни одна из характеристик не была признана значимой ковариатой, приводящей к погрешности, в ходе анализа чувствительности, несмотря на сообщения о том, что клинические результаты после проведения микрофрактурирования зависят от возраста.<sup>31</sup> Кроме того, вопрос хронического течения (или времени с появления симптомов до проведения хирургической операции) и восстановления с помощью микрофрактурирования все еще обсуждается в публикациях, при этом в некоторых из них сообщается об улучшении результатов при повреждениях, появившихся менее 1 года назад,<sup>6, 32</sup> а в других говорится об отсутствии влияния хронического течения.<sup>33</sup> Результаты проведения микрофрактурирования были одинаково хорошими как при недавно возникших повреждениях, так и при давно появившихся в исследовании, где имплантация дифференцированных хондроцитов привела к лучшим результатам при недавно возникших повреждениях (то есть время с появления симптомов составило  $< 3$  лет).<sup>34</sup> Схожим образом, в настоящем исследовании отмечалось, что результаты в группе микрофрактурирования не зависели от времени появления симптомов по всем 3 подшкалам оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера и степени заполнения повреждения в процентах, хотя показатели времени релаксации T2 были хуже в группе микрофрактурирования, когда время с момента появления симптомов составляло  $\geq 3$  лет (статистическое взаимодействие  $P = 0,008$ ). С введением поправки на время

с появления симптомов с трехлетним пределом в модель обобщенных оценочных уравнений настоящего исследования результаты времени релаксации T2 не изменились, и группа хитозанового скаффолда BST-CarGel® сохранила преимущество над группой микрофрактурирования, хотя результаты стали более статистически значимыми ( $P = 0,009$ ). Время с момента появления симптомов ( $\geq 3$ ,  $< 3$  лет) не оказало существенного влияния ни на структурные, ни на клинические результаты в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel®, возможно потому, что хитозановый скаффолд BST-CarGel® оказывает влияние на подлежащую костную ткань в значительно большей степени, чем микрофрактурирование, тем самым усиливая репаративные процессы, берущие начало в костном мозге.<sup>24, 27</sup>

Уникальным для настоящего исследования был новый уровень доказательности благодаря проведению утвержденной количественной оценки МРТ-изображений с трехмерной реконструкцией с точки зрения структурных результатов в виде объема и качества восстановленной ткани за 5 лет с высоким уровнем стандартизации и точности, ранее не достижимым в рандомизированном

контролируемом исследовании по восстановлению суставного хряща, соответствующем принципам надлежащей клинической практики. Преимущество в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® по объему новой восстановленной ткани суставного хряща на месте повреждения через 5 лет (93,79 %) сохранилось по сравнению с преимуществом группы хитозанового скаффолда BST-CarGel® над группой микрофрактурирования ( $P = 0,011$ ) через 1 год.<sup>26</sup> Достаточная степень заполнения дефекта хряща критически важна из-за того, что целью любого восстановления поверхности сустава является восстановление механического гомеостаза и анатомической формы с единой поверхностью, особенно учитывая, что запускаемый хондроцитами биосинтез, ремоделирование и восстановление или разрушение ткани с течением времени зависят от условий механической нагрузки на суставной хрящ.<sup>35</sup> Предполагается, что нормальная морфология поверхности и нормальная подвижность сустава улучшают биомеханические условия, препятствуют разрушению поврежденных и прилежащих к ним тканей, а также замедляют прогрессирование вторичного остеоартрита.<sup>4, 5</sup>

**Таблица 2.** Основанные на модели первичные, вторичные и третичные результаты за 5 лет<sup>a</sup>

Переменная	BST-CarGel®	Микрофрактурирование	P-значение <sup>b</sup>
<i>Сопервичные конечные точки<sup>c</sup></i>			
Степень заполнения повреждения в процентах			0,017
1 год (число пациентов <i>n</i> )	92,37 ± 1,04 (41)	85,54 ± 2,74 (37)	
5 лет (число пациентов <i>n</i> )	93,79 ± 1,16 (33)	86,96 ± 2,85 (26)	
Время релаксации T2 (мс) регенерирующего суставного хряща			0,026
1 год (число пациентов <i>n</i> ) <sup>d</sup>	70,78 ± 3,15 (39)	85,51 ± 5,95 (33)	
5 лет (число пациентов <i>n</i> ) <sup>d</sup>	75,68 ± 5,25 (29)	90,41 ± 6,56 (22)	
<i>Вторичная конечная точка</i>			
Подшкалы WOMAC (изменение по сравнению с исходными показателями) <sup>e</sup>			0,474
Болевые ощущения			
1 год (число пациентов <i>n</i> )	-15,85 ± 1,24 (40)	-17,03 ± 0,95 (37)	
5 лет (число пациентов <i>n</i> )	-15,37 ± 1,47 (33)	-16,56 ± 1,19 (26)	
Скованность			0,236
1 год (число пациентов <i>n</i> )	-5,68 ± 0,69 (40)	-6,73 ± 0,52 (37)	
5 лет (число пациентов <i>n</i> )	-5,63 ± 0,72 (33)	-6,68 ± 0,58 (26)	
Физическое функционирование			0,326
1 год (число пациентов <i>n</i> )	-55,03 ± 4,59 (40)	-60,62 ± 2,90 (36)	
5 лет (число пациентов <i>n</i> )	-56,52 ± 4,57 (33)	-62,10 ± 3,43 (26)	
<i>Третичная конечная точка</i>			
Баллы по опроснику SF-36 вер. 2 (изменение по сравнению с исходными показателями) <sup>f</sup>			0,478
Физическая составляющая			
1 год (число пациентов <i>n</i> )	13,01 ± 1,43 (36)	14,37 ± 1,35 (26)	
5 лет (число пациентов <i>n</i> )	13,12 ± 1,63 (34)	14,48 ± 1,42 (27)	
Психологическая составляющая			0,125
1 год (число пациентов <i>n</i> )	3,38 ± 1,42 (36)	0,49 ± 1,42 (26)	
5 лет (число пациентов <i>n</i> )	2,72 ± 1,30 (34)	-0,17 ± 1,76 (27)	

T2 = время поперечной релаксации; WOMAC = шкала оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера; SF-36 вер. 2 = краткая форма оценки состояния здоровья по 36 пунктам на основании исследования исходов заболеваний версии 2

<sup>a</sup> Значения представляют собой скорректированные оценки со множеством переменных, выраженные в виде средних, полученных методом наименьших квадратов ± среднеквадратические отклонения.

<sup>b</sup> P-значения получены с помощью обобщенных оценочных уравнений продольного анализа повторяющихся коррелирующих измерений.

<sup>c</sup> В средние значения, полученные методом наименьших квадратов, вводилась поправка на исходный объем дефекта.

<sup>d</sup> Из-за выпадающих результатов наблюдений (время релаксации >200 мс) 2 пациентов из группы хитозанового скаффолда BST-CarGel® и 4 пациентов из группы микрофрактурирования исключили из данных за 1-й год, а 3 пациентов из группы хитозанового скаффолда BST-CarGel® и 3 пациентов из группы микрофрактурирования исключили из данных за 5-й год.

<sup>e</sup> Шкала оценки WOMAC включает 3 подшкалы: «болевые ощущения», «скованность», «функционирование» в формате визуальной аналоговой шкалы: 0–10 см. В средние значения, полученные методом наименьших квадратов, введена поправка на исходные значения. Максимальные изменения значений: по болевым ощущениям – 50, по скованности – 20, по функционированию – 170. Более низкие отрицательные значения указывают на лучшие результаты.

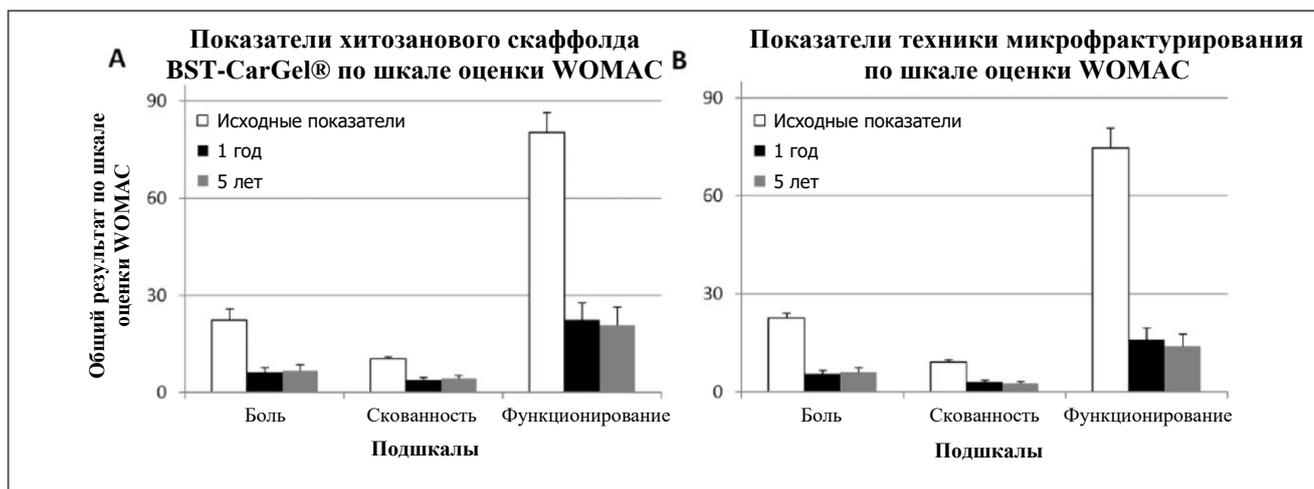
<sup>f</sup> Опросник SF-36 вер. 2 включает 2 совокупных показателя (физическая и психологическая составляющие), получаемых из 8 подшкал. В средние значения, полученные методом наименьших квадратов, введена поправка на исходные значения. Более высокие положительные значения указывают на лучшие результаты.

Количественная оценка МРТ-изображений показывала более высокое качество восстановленной ткани по времени релаксации T2 в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® на протяжении 5 лет в рамках настоящего исследования. Хорошо известно о чувствительности и высокой зависимости времени (поперечной) релаксации T2 от внеклеточного матрикса суставного хряща, и в частности, от структуры коллагеновой сетки, ориентации коллагеновых волокон, а также макромолекулярной концентрации и увлажнения тканей.<sup>36-40</sup> Поскольку качество суставной ткани можно оценить по близости измеренных значений времени релаксации T2 к значениям, наблюдаемым в нормальном суставном хряще той же суставной капсулы,<sup>41</sup> значительно отличающиеся и более низкие средние значения времени релаксации T2 в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel®, полученные через 1 и 5 лет, по сравнению с группой микрофрактурирования указывают на улучшение степени качества ткани, сохраняемое с течением времени. Такая интерпретация времени релаксации T2 и его взаимосвязи с организацией коллагеновых волокон по МРТ-изображениям подкрепляется предыдущей статистической корреляцией между временем релаксации T2 и результатом оценки методом поляризационной микроскопии 38 образцов восстановленной ткани, взятых для биопсии через 1 год после лечения в рамках настоящего исследования.<sup>42</sup> Результаты этой оценки показали значительно лучшую зональную организацию и характеристики коллагеновых волокон биопсийного материала в группе хитозанового скаффолда BST-CarGel® по сравнению с группой микрофрактурирования.<sup>43, 44</sup> Более высокое содержание коллагена и улучшенная зональная организация являются необходимыми компонентами долговечности восстановленного суставного хряща, поскольку расщепление коллагена считается критически важным этапом прогрессирования остеоартрита.<sup>45, 46</sup> Улучшения с точки зрения болевых ощущений, скованности и функционирования были очень значимыми по сравнению с исходными показателями ( $P < 0,0001$ ) на протяжении 5 лет последующего наблюдения в обеих лечебных группах. Эквивалентные клинические улучшения между группами были ожидаемым результатом по двум прогнозируемым причинам. Во-первых, клиническая польза не являлась конечной точкой исследования. Во-вторых, в обеих группах строго соблюдались оптимальные условия проведения техники микрофрактурирования. Эквивалентные клинические улучшения, отмеченные в настоящем исследовании, служат лишним подтверждением того, что при надлежащем проведении<sup>9</sup> микрофрактурирование способно эффективно улучшать клиническое состояние с точки зрения болевых ощущений и функционирования в среднесрочной или долгосрочной перспективе, несмотря на широко распространенное мнение о вероятной 2–3-летней продолжительности клинического эффекта в связи с механически низким качеством волокнистой хрящевой восстановленной ткани и патологическим внутриочаговым разрастанием костной ткани.<sup>6, 13, 32, 47</sup> Клиническая эквивалентность техники микрофрактурирования передовым методам терапии убедительно подтверждается настоящим рандомизированным контролируемым исследованием и другими исследованиями с периодом последующего наблюдения в 1 год,<sup>26, 48, 49</sup> 5 лет<sup>34, 50</sup> и даже 11 лет.<sup>33, 51</sup> Более того, Шайв и соавт.<sup>52</sup> впервые показали с помощью стандартизированной количественной оценки

МРТ-изображений с трехмерной реконструкцией, что при восстановлении после микрофрактурирования происходит минимальное патологическое разрастание костной ткани. Если же оно имело место, то это было связано с предрасполагающими факторами (например, аномалиями костной ткани в анамнезе, ранее проведенными операциями), а не непосредственно с техникой микрофрактурирования. Возможным объяснением отмечаемой кратковременной эффективности техники микрофрактурирования является тот факт, что хирурги-ортопеды, практикующие метод микрофрактурирования, часто не выполняют критически важные этапы методики, первоначально опубликованной Стедманом и соавт.,<sup>9</sup> и могут не знать о потенциальных факторах, влияющих на результаты, таких как индекс массы тела, возраст и реабилитация. В опросе практикующих хирургов-ортопедов только 69 % из 131 хирурга указали, что до создания перфораций они удалили обызвествленный слой суставного хряща,<sup>53</sup> хотя это, вероятно, самый основной из критически важных этапов техники микрофрактурирования.<sup>54</sup> Это говорит о том, что сама техника может быть единственным фактором, определяющим успех или неудачу микрофрактурирования с точки зрения клинических результатов. Для более глубокого понимания эквивалентности, выявленной между подшкалами оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера в обеих группах через 5 лет, был проведен ретроспективный анализ чувствительности, чтобы определить степень влияния специфических характеристик пациента, структурных переменных степени заполнения в процентах или времени релаксации T2 на клинические результаты за 5 лет. Не было выявлено ни одного фактора, коррелирующего с подшкалами оценки «болевы́е ощущения», «скованность» и «функционирование» индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера. Таким образом, определение того, какие факторы являются прогностическими в отношении клинических результатов восстановления суставного хряща, будет многопеременным, учитывая множество переменных, специфичных для пациента и повреждения суставного хряща. И возраст пациента,<sup>31, 50, 55, 56</sup> и индекс массы тела,<sup>32, 57</sup> и время с момента появления симптомов,<sup>34, 56</sup> и пол, и объем повреждения, и локализация – все имеет значение,<sup>58</sup> хотя прочие связанные с процедурой параметры, такие как технические аспекты хирургического лечения и послеоперационная реабилитация,<sup>58, 59</sup> могли также играть критически значимую роль. Соответственно, имеется слабая корреляция между структурой восстановленной ткани и клиническими результатами. В нескольких исследованиях отмечались взаимосвязи между структурными оценками и одновременными клиническими результатами, но недостатками этих исследований являются малые объемы выборок, статистическая строгость и субъективная оценка структурного и клинического компонентов.<sup>50, 56, 60, 61</sup> В недавнем когортном исследовании, в котором рассматривалось лечение методом имплантации матрикс-индуцированных аутологичных хондроцитов, для оценки прогностических факторов использовались многомерные модели, включая суммарный балл субъективной оценки МРТ-изображений, но корреляции с оценкой исходов травм колена и остеоартрита при занятиях спортом/реабилитации или с опросником SF-36

обнаружено не было.<sup>58</sup> Обзоры на эту тему сходятся в наличии серьезных несоответствий между структурными исходами при оценке МРТ-изображений, методами восстановления и получаемой клинической пользой,<sup>62, 63</sup> а также в том, что анализ более продолжительных исследований затрудняется потенциальным прогрессированием дегенеративных изменений в коленном суставе или новой патологией коленного сустава иного генеза. Ранее проведенные исследования ограничивались субъективным полуколичественным анализом МРТ-

изображений с помощью шкалы оценки в рамках магнитно-резонансного наблюдения восстановленной ткани суставного хряща (MOCART)<sup>64</sup> или шкалы оценки по модели Хендерсон,<sup>65</sup> но ни в одном из них не использовался количественный анализ МРТ-изображений с трехмерной реконструкцией для оценки структуры, как описано в настоящем исследовании.



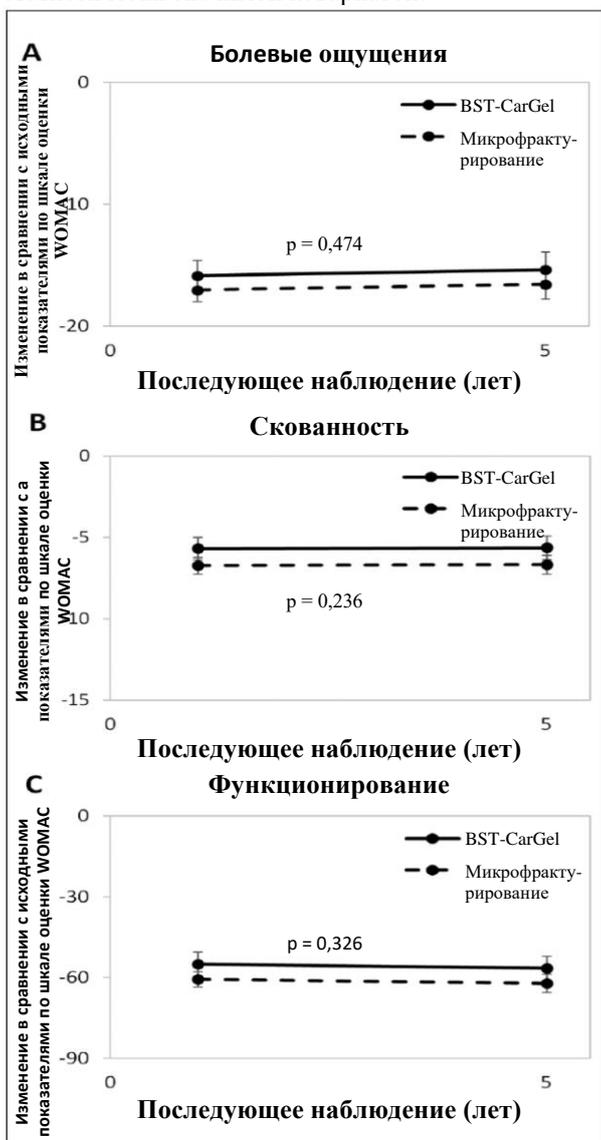
**Рисунок 2.** Улучшение клинических результатов после лечения с помощью (А) хитозанового скаффолда BST-CarGel® и (В) техники микрофрактурирования, определяемое по результатам оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) (визуальной аналоговой шкале). Изменения по сравнению с исходными показателями были статистически значимыми по всем подшкалам ( $P < 0,0001$ ) через 1 и 5 лет в группах хитозанового скаффолда BST-CarGel® и микрофрактурирования. Значения представляют собой средние значения и среднеквадратические отклонения. Более низкие значения представляют лучшие результаты.

Критически важной целью лечения с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel® является снижение болевых ощущений и симптомов на длительный период времени, что позволяет пациенту вернуться к нормальному образу жизни, который возможно оценить только с помощью средств, где пациент самостоятельно оценивает результаты. На текущий момент отсутствует единое мнение касательно оптимальных средств оценки результатов восстановления суставного хряща пациентами. Некоторые из них прошли валидацию, но являются нечувствительными и неполными.<sup>66</sup> В настоящем исследовании с использованием шкалы оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера не удалось показать клиническую разницу между двумя группами, и хотя эта шкала оценки прошла валидацию и разработана для пациентов с остеоартритом, три имеющиеся в ней подшкалы – болевых ощущений, скованности и функционирования – могут быть недостаточно чувствительными для определения важных изменений между этими группами. Несомненно, требуется проведение большего количества более продолжительных исследований с использованием средств оценки структуры и отмечаемой пациентами клинической эффективности, которые достаточно специфичны для выявления улучшений после лечения по восстановлению суставного хряща до проявления взаимосвязи между клиническими и структурными результатами. Таким образом, поскольку выяснилось, что клиническая польза находится на приемлемом уровне у большинства методов восстановления суставного хряща<sup>33, 34, 67, 68</sup> и сохраняется

на протяжении достаточно длительных периодов последующего наблюдения, преимущество одного метода или техники лечения определяется по структуре замещенного или регенерировавшего суставного хряща в области повреждения, что и было сделано в настоящем исследовании. Можно возразить, что достаточный объем восстановленного суставного хряща с гиалиновыми характеристиками обеспечивает надлежащую подвижность, биомеханическую нагрузку и обмен веществ в тканях, которые необходимы для долговечности и длительного функционирования. Более того, структура восстановленной ткани представляет собой надежную конечную точку клинического исследования, поскольку гиалиновый хрящ обладает совершенной структурой с характерными особенностями, включая содержание коллагена и зональную организацию, наличие гликозаминогликанов и популяцию клеток,<sup>69</sup> которые легко определить при использовании высокоточных средств количественной оценки, чувствительных к ранним изменениям структуры суставного хряща в разумных временных рамках клинического исследования.

Основным ограничением настоящего исследования было количество пациентов, выбывших в ходе последующего наблюдения (25%). Как описывалось выше, причиной тому послужили несколько факторов, в том числе финансовое банкротство, продолжительные временные рамки и усталость пациентов от исследования, хотя настоящее исследование было схоже с другими, где результаты за 5 лет наблюдений опубликовывались по 77%<sup>50</sup> и 79%<sup>34</sup> участвующих в исследовании пациентов. Кроме того, описанные здесь результаты исследования за 5

лет, вероятно, являются заниженными оценками, поскольку 2 отрицательных прогностических фактора, более высокий индекс массы тела и больший объем повреждений были обнаружены у включенных пациентов по сравнению с не включенными в дополнительное исследование, хотя ни один из этих факторов не являлся статистически значимой ковариатой.



**Рисунок 3.** Продольный анализ повторных измерений индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера с помощью обобщенных оценочных уравнений в течение 5 лет после лечения. Значения представляют собой средние изменения в сравнении с исходными показателями с поправкой на исходные показатели и среднеквадратические отклонения. Схожие улучшения в группах хитозанового скаффолда BST-CarGel® и микрофрактурирования наблюдались по подшкалам (А) болевых ощущений ( $P = 0,474$ ), (В) скованности ( $P = 0,236$ ) и (С) функционирования ( $P = 0,326$ ).

Таким образом, результаты исследования показали, что у пациентов, которых лечили с помощью хитозанового скаффолда BST-CarGel®, наблюдались значительные структурные преимущества по объему и качеству восстановленной ткани по сравнению с техникой микрофрактурирования за 5 лет последующего наблюдения. Клиническая польза от хитозанового скаффолда BST-CarGel® является очень значительной с учетом исходных показателей при оценке по подшкалам

болевых ощущений, скованности и функционирования, и это подтверждает, что хитозановый скаффолд BST-CarGel® является безопасным и эффективным методом лечения полнослойных повреждений суставного хряща с клиническими проявлениями.

#### Примечание авторов

Настоящее исследование проводилось в 26 клинических центрах в Канаде, Испании и Южной Корее (полный список приведен в разделе «Список благодарностей от авторов»).

#### Список благодарностей от авторов

Дополнительное исследование проводилось отделом биоортопедии компании «Пирамал Лайф Сайенсез». Авторы благодарят членов группы, принимавших активное участие в проведении клинического исследования хитозанового скаффолда BST-CarGel®, включая исследователей клинических центров, младших исследователей и их координаторов, которые внесли свой вклад в успех исследования. Исследователи и младшие исследователи, входившие в состав группы, проводившей клиническое исследование хитозанового скаффолда BST-CarGel®: (в Канаде) Уильям Стэниш (Галифакс), Николас Мотади (Калгари), Питер Макдональд (Peter MacDonald) (Виннипег), Роберт Маккормак, Джордан Лейт (Jordan Leith), Патрик Чин (Patrick Chin) и Майк Гилбарт (Mike Gilbert) (Ванкувер), Стефан Пеле, Режан Клутье (Réjean Cloutier), Жан Лямонтань (Jean Lamontagne) и Сильвэн Бельзиль (Sylvain Belzile) (Квебек), Дон Джонсон (Don Johnson) и Алан Лью (Allan Liew) (Оттава), Пол Маркс (Paul Marks) (Торонто), Мишель Мало (Michel Malo), Хулио Фернандес (Julio Fernandes), Пьер Ранже (Pierre Ranger), Жак Денойер, Патрик Лавинь (Patrick Lavigne) и Себастьян Гимон Симар (Sébastien Guimond Simard) (Монреаль), Поль Зальзаль (Paul Zalzal) и Тим Дикон (Tim Deakon) (Оквилл) и Фрэнк Смит (Frank Smith) (Гамильтон); (в Испании) Франсиско Форриоль, Фелипе Лопес-Олива (Felipe Lopez-Oliva), Глория Лопес (Gloria Lopez), Мануэль Лейес (Manuel Leyes), Хавьер Вакерио (Javier Vaquero), Диего Гарсия (Diego Garcia), Сантьяго Бельо (Santiago Bello), Алонсо Морено (Alonso Moreno) и Патрисия Вильянуэва (Patricia Villanueva) (Мадрид), Франсиско Макуле (Francisco Macule) (Барселона) и Антонио Маэстро Фернандес (Antonio Maestro Fernandez) (Хихон); (в Южной Корее) Мюн Чхуль Ли (Myung Chul Lee), Сан-Хун Ли (Sang-Hoon Lee) и Кёун Хо Юн (Kyoung Ho Yoon) (Сеул). Аттестация и управление клиническими центрами для проведения МРТ осуществлялись компанией «ВерчуалСкопикс» (Рочестер, Нью-Йорк), а количественную оценку МРТ-изображений проводила компания «Кьюметрикс Текнолоджиз» (Рочестер, Нью-Йорк).

#### Заявление о конфликте интересов

Автор(-ы) заявляет(-ют) о следующем потенциальном конфликте интересов в отношении научного исследования, авторства и/или публикации настоящей статьи: один или более авторов получали вознаграждения прямым или косвенным путем (то есть по месту занятости) от третьей стороны в качестве помощи в определенном аспекте настоящей работы.

## Финансирование

Автор(-ы) заявил(-и) о получении следующей финансовой поддержки научного исследования, авторства и/или публикации настоящей статьи: компания «Пирамал Хэлскэа (Канада) Лтд.» была единственным источником финансирования и занималась разработкой плана исследования, интерпретацией данных и публикацией рукописи. Сбор данных и маскированный анализ проводились третьими сторонами, как указано в настоящей работе.

## Одобрение этического комитета

Протокол дополнительного исследования (<https://clinicaltrials.gov>; № NCT012-46895) был одобрен экспертными советами медицинских учреждений в каждом из мест проведения клинического исследования до начала мероприятий в рамках исследования.

## Библиография

1. Якобсен Р. Б., Энгебретсен Л., Слаутербек Й. Р. (Jakobsen RB, Engebretsen L, Slauterbeck JR). Анализ качества исследований по восстановлению суставного хряща. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 2005 г.; 87: 2232–9.
2. Бентин Й. П., Шванингер М., Беренс П. (Benthien JP, Schwaninger M, Behrens P). У нас отсутствуют научно обоснованные методы лечения дефектов суставного хряща коленного сустава. Хирургия коленного сустава, спортивная травматология и артроскопия (Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc). 2011 г.; 19: 543–52.
3. Уортен Дж., Уотерман Б. Р., Дэвидсон П. А., Лубовиц Дж. Х. (Worthen J, Waterman BR, Davidson PA, Lubowitz JH). Ограничения и источники систематической погрешности в клинических исследованиях суставного хряща коленного сустава. Артроскопия (Arthroscopy). 2012 г.; 28: 1315–25.
4. Бакуолтер Дж. А., Мэнкин Х. Дж. (Buckwalter JA, Mankin HJ). Лекции в рамках курса обучения в Американской академии хирургов-ортопедов — Суставной хрящ. Часть II: дегенерация и остеоартроз, восстановление, регенерация и трансплантация. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 1997 г.; 79: 612–32.
5. Дейвис-Так М. Л., Влука А. Э., Ван И., Тейчтал А. Х., Джоунс Г., Дин К. (Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, Teichtahl AJ, Jones G, Ding C) и соавт. Естественная динамика развития дефектов суставного хряща у людей с остеоартритом коленного сустава. Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage). 2008 г.; 16: 337–42.
6. Митхофер К., Макадамс Т., Уильямс Р. Дж., Кройц П. К., Мандельбаум Б. Р. (Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR). Клиническая эффективность техники микрофрактурирования при реконструкции суставного хряща коленного сустава: научно обоснованный систематический анализ. Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med). 2009 г.; 37: 2053–63.
7. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Отраслевая инструкция. Подготовка освобожденных для исследуемых изделий и заявки на регистрацию новых экспериментальных изделий для продуктов, предназначенных для восстановления или замещения суставного хряща коленного сустава. Сильвер Спринг, Мэриленд: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.
8. Мэнкин Х. Дж. (Mankin HJ). Реакция суставного хряща на механическое повреждение. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 1982 г.; 64: 460–6.
9. Стедман Дж. Р., Родки В. Г., Бриггс К. К. (Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK). Микрофрактурирование при лечении полнослойных дефектов суставного хряща: хирургическая

техника, реабилитация и исходы. Журнал хирургии коленного сустава (J Knee Surg). 2002 г.; 15: 170–6.

10. Нерер С., Спектор М., Минас Т. Гистологическая оценка ткани после неудачных операций по восстановлению суставного хряща. Клиническая ортопедия и научные исследования в этой области (Clin Orthop Relat Res). 1999 г.; (365): 149–62.
11. Фрисби Д. Д., Оксфорд Дж. Т., Саутвуд Л., Троттер Г. В., Родки В. Г., Стедман Дж. Р. (Frisbie DD, Oxford JT, Southwood L, Trotter GW, Rodkey WG, Steadman JR) и соавт. Раннее начало регенерации суставного хряща после микрофрактурирования субхондральной кости. Клиническая ортопедия и научные исследования в этой области (Clin Orthop Relat Res). 2003 г.; (407): 215–27.
12. Гудас Р., Станкявичюс Э., Монастырецкене Э., Пранис Д., Калесинскас Р. И. (Gudas R, Stankevicius E, Monastyreckiene E, Pranas D, Kalesinskas RJ). Сравнение методов аутотрансплантации костно-хрящевой ткани и микрофрактурирования при лечении дефектов суставного хряща коленного сустава у спортсменов. Хирургия коленного сустава, спортивная травматология и артроскопия (Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc). 2006 г.; 14: 834–42.
13. Кройц П. К., Штайнвакс М. Р., Эргелет К., Краузе С. Й., Конрад Г., Уль М. (Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M) и соавт. Результаты микрофрактурирования полнослойных хрящевых дефектов в различных отделах коленного сустава. *Остеоартрит и суставной хрящ*. 2006 г.; 14: 1119–25.
14. Хёман К. Д., Хуртиг М., Россомача Э., Зун Й., Шеврие А., Шайв М. С. (Hoemann CD, Hurtig M, Rossomacha E, Sun J, Chevrier A, Shive MS) и соавт. Имплантаты из хитозан-глицерофосфата и плазмы крови улучшают восстановление гиалинового хряща при лечении дефектов методом микрофрактурирования у овец. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 2005 г.; 87: 2671–86.
15. Гобби А., Нунаг П., Малиновский К. (Gobbi A, Nunag P, Malinowski K). Лечение полнослойных повреждений суставного хряща коленного сустава методом микрофрактурирования в группе спортсменов. Хирургия коленного сустава, спортивная травматология и артроскопия (Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc). 2005 г.; 13: 213–21.
16. Фортье Л. А., Поттер Х. Г., Рики Э. Дж., Шнабель Л. Ф., Фу Л. Ф., Чон Л. Р. (Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, Schnabel LV, Foo LF, Chong LR) и соавт. Концентрированный аспират костного мозга улучшает восстановление полнослойных дефектов суставного хряща по сравнению с методом микрофрактурирования у модели-лошади. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 2010 г.; 92: 1927–37.
17. Шапиро Ф., Коиде С., Глимчер М. Дж. (Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ). Происхождение и дифференциация клеток при восстановлении полнослойных дефектов суставного хряща. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 1993 г.; 75: 532–53.
18. Джонсон Л. Л. Особенности немедленного образования сгустка крови после артроскопии коленного сустава. Артроскопия (Arthroscopy). 1991 г.; 7: 14–23.
19. Хёман К. Д., Зун Й., Макки М. Д., Шеврие А., Россомача Э., Ривар Г. Э. (Hoemann CD, Sun J, McKee MD, Chevrier A, Rossomacha E, Rivard GE) и соавт. Имплантаты из хитозан-глицерофосфата и плазмы крови способствуют восстановлению гиалинового хряща при интеграции в пористую ткань субхондральной кости при лечении хрящевых дефектов с помощью сверления микроотверстий у кроликов. Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage). 2007 г.; 15: 78–89.
20. Кумар М. Н., Муццарелли Р. А., Муццарелли К., Сашива Х., Дом А. Дж. (Kumar MN, Muzzarelli RA, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ). Перспективы использования хитозана в химии и фармацевтике. Химические обзоры (Chem Rev). 2004 г.; 104: 6017–84.
21. Муццарелли Р. А. А., Муццарелли К. (Muzzarelli RAA, Muzzarelli C). Хитозан в химии: связь с биохимическими

- науками. Достижения в науке о полимерах (Adv Polym Sci). 2005 г.; 186: 151–209.
22. Шигемаса И., Минами С. (Shigemasa Y, Minami S). Применение хитина и хитозана в качестве биоматериалов. Обзоры по биотехнологии и генной инженерии (Biotechnol Genet Eng Rev). 1996 г.; 13: 383–420.
23. Ченит А., Шапью К., Ван Д., Комб К., Бушман М. Д., Хёман К. Д. (Chenite A, Charut C, Wang D, Combes C, Buschmann MD, Hoemann CD) и соавт. Новейшие инъекционные нейтральные растворы хитозана образуют биоразлагаемые гели in situ. Биоматериалы (Biomaterials). 2000 г.; 21: 2155–61.
24. Шеврие А., Хёман К. Д., Зун Й., Бушман М. Д. (Chevrier A, Hoemann CD, Sun J, Buschmann MD). Имплантаты из хитозан-глицеролфосфата и плазмы крови увеличивают рекрутирование клеток, промежуточную васкуляризацию и ремоделирование субхондральной кости в просверленных дефектах суставного хряща. Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage). 2007 г.; 15: 316–27.
25. Шайв М., Хёман К., Рестрепо А., Хуртиг М., Дюваль Н., Рейнджер П. (Shive M, Hoemann C, Restrepo A, Hurtig M, Duval N, Ranger P) и соавт. BST-CarGel®: хондроиндукция in situ для восстановления суставного хряща. Хирургические техники в ортопедии (Oper Tech Orthop). 2006 г.; 16: 271–8.
26. Стэниш В. Д., Маккормак Р., Форриоль Ф., Мотади Н., Пеле С., Денойер Ж. (Stanish WD, McCormack R, Forriol F, Mohtadi N, Pelet S, Desnoyers J) и соавт. Лучшие результаты лечения по восстановлению суставного хряща с помощью новейшей технологии на основе скаффолда BST-CarGel® в сравнении с техникой микрофрактурирования в рандомизированном контролируемом исследовании. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 2013 г.; 95: 1640–50.
27. Шеврие А., Хёман К. Д., Зун Й., Бушман М. Д. (Chevrier A, Hoemann CD, Sun J, Buschmann MD). Временная и пространственная модуляция средоточия хондрогенов в микроотверстиях, просверленных в субхондральной кости, при применении имплантатов из хитозан-глицеролфосфата и плазмы крови. Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage). 2011 г.; 19: 136–144.
28. Бушман М. Д., Хёман К. Д., Хуртиг М., Шайв М. С. (Buschmann MD, Hoemann CD, Hurtig M, Shive MS). Восстановление суставного хряща с помощью сгустков крови, стабилизированных хитозан-глицеролфосфатом. В книге: Вильямс Р. Дж. (Williams RJ), редактор. Стратегии восстановления суставного хряща. Готова, Нью-Джерси: издательство «Хумана Пресс» (Humana Press); 2007 г.; стр. 85–104.
29. Беллами Н., Бьюкенен В. В., Голдсмит К. Х., Кэмпбелл Дж., Ститт Л. В. (Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW). Валидационное исследование шкалы оценки индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера: средства оценки состояния здоровья при определении клинически значимых результатов, отмеченных пациентами, в ходе медикаментозного лечения противоревматическими препаратами у пациентов с остеоартритом тазобедренного или коленного сустава. *Журнал ревматологии*. 1988 г.; 15 (12): 1833–40.
30. Вэр Дж. Э.-младший (Ware JE Jr). Обновление опросника SF-36 по качеству жизни. Ось (Spine). 2000 г.; 25: 3130–9.
31. Кройц П. К., Эргелет К., Штайнвакс М. Р., Краузе С. Й., Лам А., Нимейер П. (Kreuz PC, Erggelet C, Steinwachs MR, Krause SJ, Lahm A, Niemeier P) и соавт. Приводит ли микрофрактурирование дефектов суставного хряща коленного сустава к разным результатам у пациентов 40 лет или младше? *Артротомия*. 2006 г.; 22: 1180–6.
32. Митхофер К. Вильямс Р. Дж.-третий, Уоррен Р. Ф., Поттер Х. Г., Спок К. Р., Джоунс Э. К. (Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC) и соавт. Техника микрофрактурирования при лечении повреждений суставного хряща коленного сустава. Проспективное когортное исследование. Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am). 2005 г.; 87: 1911–20.
33. Седман Дж. Р., Бриггс К. К., Родриго Дж. Дж., Кочер М. С., Джилл Т. Дж., Родки В. Г. (Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG). Результаты лечения дефектов, вызванных травмами суставного хряща коленного сустава, методом микрофрактурирования: средний период последующего наблюдения в 11 лет. Артротомия (Arthroscopy). 2003 г.; 19: 477–84.
34. Ванлауэ Й., Зарис Д. Б., Виктор Й., Алмквист К. Ф., Белльман Й., Лейтен Ф. П. (Vanlauwe J, Saris DB, Victor J, Almqvist KF, Bellemans J, Luyten FP) и соавт. Сравнение результатов имплантации дифференцированных хондроцитов и техники микрофрактурирования при лечении клинически проявляющихся дефектов суставного хряща коленного сустава за 5 лет: вопросы раннего лечения. Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med). 2011 г.; 39: 2566–74.
35. Гродзинский А. Дж., Левенстон М. Э., Джин М., Фрэнк Э. Х. Ремоделирование ткани суставного хряща в ответ на механические нагрузки. Ежегодный обзор биоинженерии (Annu Rev Biomed Eng). 2000 г.; 2: 691–713.
36. Ниеминен М. Т., Риетро Й., Тоирас Й., Хакумаки Й. М., Шильвенноинен Й., Хиттинен М. М. (Niemenen MT, Rieppo J, Toyras J, Hakumaki JM, Silvennoinen J, Hyttinen MM) и соавт. Время релаксации T2 показывает пространственную архитектуру коллагена в суставном хряще: сравнительное исследование с использованием количественной оценки МРТ-изображений и поляризационной микроскопии. Магнитный резонанс в медицине (Magn Reson Med). 2001 г.; 46: 487–93.
37. Мошер Т. Дж., Дардзинский Б. Й. (Mosher TJ, Dardzinski BJ). Картирование времени релаксации T2 суставного хряща, определенного при оценке МРТ-изображений: краткий обзор и применение. Семинары по рентгенологии опорно-двигательного аппарата. 2004 г.; 8: 355–68.
38. Уайт Л. М., Зусман М. С., Хуртиг М., Пробин Л., Томлинсон Г., Кандель Р. (White LM, Sussman MS, Hurtig M, Probyn L, Tomlinson G, Kandel R). Оценка времени релаксации T2 суставного хряща: дифференциация нормального гиалинового хряща и регенерированной ткани после восстановления суставного хряща методом артроскопии у субъектов-лошадей. Рентгенология (Radiology). 2006 г.; 241: 407–14.
39. Ся И., Мули Дж. Б., Альхадлак Х. (Xia Y, Moody JB, Alhadlaq H). Ориентационная зависимость времени релаксации T2 суставного хряща: исследование с использованием количественной оценки МРТ-изображений и поляризационной микроскопии. Магнитный резонанс в медицине (Magn Reson Med). 2002 г.; 48: 460–9.
40. Траттниг С., Мамиш Т. К., Вельш Г. Х., Глазер К., Шомоляный П., Гебетройтер С. (Trattinig S, Mamisch TC, Welsch GH, Glaser C, Szomolanyi P, Gebetsroither S) и соавт. Картирование количественной оценки времени релаксации T2 МРТ-изображений, полученных при напряженности магнитного поля томографа 3 Тесла, при проведении матрикс-ассоциированной аутоотрансплантации хондроцитов: перекрестное исследование in vivo. Исследовательская рентгенография (Invest Radiol). 2007 г.; 42: 442–8.
41. Домайер З. Э., Куча-Лиссберг Ф., Вельш Г., Доротка Р., Нерер С., Габлер К. (Domayer SE, Kutscha-Lissberg F, Welsch G, Dorotka R, Nehrer S, Gabler) и соавт. Картирование времени релаксации T2 коленного сустава после проведения микрофрактурирования при напряженности магнитного поля томографа 3,0 Тесла: корреляция между глобальными значениями времени релаксации T2 и клиническим исходом — предварительные результаты. Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage). 2008 г.; 16: 903–8.
42. Шайв М., Бушман М. Б., Ярошинский А., Тамес-Пена Х., Шрейер Э., Тоттерман С. (Shive M, Buschmann MB, Yaroshinsky A, Tamez-Pena J, Schreyer E, Totterman S) и соавт. Время релаксации T2 на МРТ-изображениях восстановленного суставного хряща отражает качество и объем ткани. Работа представлена на Пятом ежегодном семинаре рентгенологических исследований остеоартрита; 8–11 июня 2011 г.; Зальцбург, Австрия.

43. Чангур А., Нелея М., Мето С., Тран-Хан Н., Шеврие А., Рестрепо А. (Changoor A, Nelea M, Methot S, Tran-Khanh N, Chevri er A, Restrepo A) и соавт. Структурные характеристики коллагеновой сетки в нормальных, разрушенных и восстановленных суставных хрящах человека, наблюдаемые с помощью методов поляризационной микроскопии и сканирующей растровой микроскопии. *Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage)*. 2011 г.; 19: 1458–68.
44. Чангур А., Тран-Хан Н., Мето С., Гарон М., Хуртиг М. Б., Шайв М. С. (Changoor A, Tran-Khanh N, Methot S, Garon M, Hurtig MB, Shive MS) и соавт. Применение метода поляризационной микроскопии для точной и достоверной оценки организации коллагеновых волокон при восстановлении суставного хряща. *Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage)*. 2011 г.; 19: 126–35.
45. Эйр Д. (Eyre D). Коллагеновые волокна суставного хряща. Научные исследования в области артрита (*Arthritis Res*). 2002 г.; 4: 30–35.
46. У Ц. П., Кирк Т. Б., Чжэн М. Х. (Wu JP, Kirk TB, Zheng MH). Исследование структуры коллагеновых волокон в поверхностной зоне и физиологического состояния суставного хряща с помощью техники конфокального формирования трехмерных изображений. *Журнал ортопедической хирургии и научных исследований в этой области (J Orthop Surg Res)*. 2008 г.; 3: 29.
47. Зарис Д., Прайс А., Видуховский В., Бертран-Маршан М., Карон Ж., Дрогсет Й. О. (Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO) и соавт. Сравнение применимых для матрикса дифференцированных аутологичных культивированных хондроцитов и микрофрактурирования: проспективное рандомизированное исследование с двухлетним периодом последующего наблюдения. *Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med)*. 2014 г.; 42: 1384–94.
48. Кнутсен Г., Энгебретсен Л., Людвигсен Т. К., Дрогсет Й. О., Гронтведт Т., Зольхайм Э. (Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E) и соавт. Сравнение имплантации аутологичных хондроцитов и микрофрактурирования коленного сустава. Рандомизированное исследование. *Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surgery Am)*. 2004 г.; 86: 455–64.
49. Зарис Д. Б., Ванлауэ Й., Виктор Й., Хаспл М., Бонзак М., Фортемс И. (Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y) и соавт. Имплантация дифференцированных хондроцитов приводит к лучшему по сравнению с результатами техники микрофрактурирования восстановлению структуры при лечении клинически проявляющихся дефектов суставного хряща коленного сустава в рандомизированном контролируемом исследовании. *Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med)*. 2008 г.; 36: 235–46.
50. Кнутсен Г., Дрогсет Й. О., Энгебретсен Л., Гронтведт Т., Исаксен Ф., Людвигсен Т. К. (Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC) и соавт. Рандомизированное сравнительное исследование методов имплантации аутологичных хондроцитов и микрофрактурирования. Результаты за пять лет. *Американский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Am)*. 2007 г.; 89: 2105–12.
51. Ульштайн С., Ар ен А., Роттеруд Й. Х., Локен С., Энгебретсен Л., Хайр С. (Ulstein S, Aroen A, Rotterud JH, Loken S, Engebretsen L, Heir S). Сравнение техники микрофрактурирования и аутотрансплантационной мозаичной остеохондропластики у пациентов с повреждениями суставного хряща коленного сустава: проспективное рандомизированное исследование с продолжительным периодом последующего наблюдения. *Хирургия коленного сустава, спортивная травматология и артроскопия (Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc)*. 2014 г.; 22: 1207–15.
52. Шайв М. С., Рестрепо А., Тоттерман С., Тамес-Пена Х., Шрейер Э., Штайнвакс М. (Shive MS, Restrepo A, Totterman S, Tamez-Pena J, Schreyer E, Steinwachs M) и соавт. Количественная оценка МРТ-изображений с трехмерной реконструкцией показывает ограниченное патологическое внутриочаговое разрастание костной ткани через 1 год после восстановления суставного хряща методом микрофрактурирования. *Остеоартрит и суставной хрящ (Osteoarthritis Cartilage)*. 2014 г.; 22: 800–4.
53. Теодоропулос Ж., Двайер Т., Велан Д., Маркс П., Хуртиг М., Шарма П. (Theodoropoulos J, Dwyer T, Whelan D, Marks P, Hurtig M, Sharma P). Микрофрактурирование при дефектах суставного хряща коленного сустава: опрос практикующих хирургов из числа хирургов-ортопедов Канады. *Хирургия коленного сустава, спортивная травматология и артроскопия (Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc)*. 2012 г.; 20: 2430–7.
54. Фрисби Д. Д., Мориссет С., Хо К. П., Родки В. Г., Стедман Дж. Р., Макилрайт К. В. (Frisbie DD, Morisset S, Ho CP, Rodkey WG, Steadman JR, McIlwraith CW). Влияние обывзвествленного слоя суставного хряща на заживление хрящевых дефектов, пролеченных методом микрофрактурирования, у лошадей. *Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med)*. 2006 г.; 34: 1824–31.
55. де Виндт Т. С., Беккерс Э., Кремерс Л. Б., Дерт В. Й., Зарис Д. Б. (de Windt TS, Bekkers JE, Creemers LB, Dhert WJ, Saris DB). Профилирование пациентов с регенерацией суставного хряща: прогностические факторы, определяющие успешность лечения дефектов суставного хряща. *Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med)*. 2009 г.; 37 (Приложение 1): с. 58–с. 62.
56. Кришнан С. П., Скиннер Дж. А., Яджелло Й. (Krishnan SP, Skinner JA, Jagiello J). Долговечность восстановленного суставного хряща — имеет ли значение гистология? *Британский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Br)*. 2006 г.; 90: 323–4.
57. Джаисвал П. К., Бентли Г., Каррингтон Р. В., Скиннер Дж. А., Бриггс Т. В. (Jaiswal PK, Bentley G, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW). Нежелательное влияние повышенного индекса массы тела на исход имплантации аутологичных хондроцитов. *Британский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Br)*. 2012 г.; 94: 1377–81.
58. Эберт Дж. Р., Смит А., Эдвардс П. К., Хэмбли К., Вуд Д. Дж., Окленд Т. Р. (Ebert JR, Smith A, Edwards PK, Hambly K, Wood DJ, Ackland TR). Факторы, прогнозирующие результат, через 5 лет после имплантации матрикс-индуцированных аутологичных хондроцитов в большеберцово-бедренный сустав. *Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med)*. 2013 г.; 41: 1245–54.
59. Рейнолд М. М., Уилк К. Э., Макрина Л. К., Дугас Дж. Р., Каин Э. Л. (Reinold MM, Wilk KE, Macrina LC, Dugas JR, Cain EL). Текущие подходы к реабилитации после проведения операций по восстановлению суставного хряща коленного сустава. *Журнал ортопедической и спортивной физической терапии (J Orthop Sports Phys Ther)*. 2006 г.; 36: 774–94.
60. Бран П., Дикинсон С. К., Заван Б., Кортиво Р., Холландер А. П., Абатанжело Г. (Brun P, Dickinson SC, Zavan B, Cortivo R, Hollander AP, Abatangelo G). Характеристики восстановленной ткани в двух повторных последовательных биопсиях, взятых у пациентов, прошедших лечение по реконструкции суставного хряща: взаимосвязь с симптоматикой и временем после имплантации. *Терапия артрита и научные исследования в этой области (Arthritis Res Ther)*. 2008 г.; 10: R132.
61. Зарис Д. Б., Ванлауэ Й., Виктор Й., Алмквист К. Ф., Вердонк Р., Беллман Й. (Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J) и соавт. Лечение клинически проявляющихся дефектов суставного хряща коленного сустава: имплантация дифференцированных хондроцитов приводит к лучшему клиническому исходу через 36 месяцев по сравнению с техникой микрофрактурирования в рандомизированном исследовании. *Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med)*. 2009 г.; 37 (Приложение 1): с. 10–с. 19.
62. Блэкман А. Дж., Смит М. В., Флэниган Д. К., Матава М. Дж., Райт Р. В., Брофи Р. Х. (Blackman AJ, Smith MV, Flanigan DC, Matava MJ, Wright RW, Brophy RH). Корреляция между магнитно-резонансной томографией и клиническими результатами после операции по восстановлению суставного хряща коленного сустава: систематический обзор и метаанализ. *Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med)*. 2013 г.; 41: 1426–34.

63. де Виндт Т. С., Вельш Г. Х., Бриттберг М., Фонк Л. А., Марлофитс С., Траттниг С. (de Windt TS, Welsch GH, Brittberg M, Vonk LA, Marlovits S, Trattnig S) и соавт. Является ли магнитно-резонансная томография надежным методом исследования в прогнозировании клинического исхода после восстановления суставного хряща коленного сустава? Систематический обзор и метаанализ. Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med). 2013 г.; 41: 1695–702.
64. Марловиц С., Зингер П., Целлер П., Мандль И., Халлер Й., Траттниг С. (Marlovits S, Singer P, Zeller P, Mandl I, Haller J, Trattnig S). Магнитно-резонансное наблюдение восстановленной ткани суставного хряща (MOCART) для оценки аутотрансплантации хондроцитов: определение variability субъективной экспертной оценки и корреляции с клиническим результатом через 2 года. Европейский журнал рентгенологии (Eur J Radiol). 2006 г.; 57: 16–23.
65. Хендерсон И. Дж., Тай Б., Коннелл Д., Оукс Б., Хеттвер В. Х. (Henderson IJ, Tuu B, Connell D, Oakes B, Hettwer WH). Проспективное клиническое исследование имплантации аутологичных хондроцитов и корреляция с оценкой МРТ-изображений через три и 12 месяцев. Британский журнал костной и суставной хирургии (J Bone Joint Surg Br). 2003 г.; 85: 1060–6.
66. Хэмбли К., Грива К. (Hambly K, Griva K). Шкала Международного комитета по документации обследования коленного сустава (IKDC) или шкала оценки исходов травм колена и остеоартрита (KOOS)? Которая из них определяет симптомы и нарушения функций, наиболее важные для пациентов после операции по восстановлению суставного хряща? Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med). 2008 г.; 36: 1695–704.
67. Хангоди Л., Дуска З., Карпаты З. (Hangody L, Duska Z, Karpati Z). Аутологичная мозаичная остеохондропластика. Техники хирургии коленного сустава (Tech Knee Surg). 2002 г.; 1: 13–22.
68. Заслав К., Коул Б., Брюстер Р., ДеБерардино Т., Фарр Дж., Фаулер П. (Zaslav K, Cole B, Brewster R, DeBerardino T, Farr J, Fowler P) и соавт. Проспективное исследование имплантации аутологичных хондроцитов у пациентов с ранее проведенным неудачным лечением дефекта суставного хряща коленного сустава: результаты клинического исследования лечения по восстановлению суставного хряща. Американский журнал спортивной медицины (Am J Sports Med). 2009 г.; 37: 42–55.
69. Пул А. Р., Кодзима Т., Ясуда Т., Мвале Ф., Кобаяши М., Лаверти С. (Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Laverty S). Состав и структура суставного хряща: модель для восстановления ткани. Клиническая ортопедия и научные исследования в этой области (Clin Orthop Relat Res). 2001 г.; (391 Приложение): с. 26–33.