

Оригінальна стаття

УДК 616.721.1-089.843

Педаченко Є.Г.¹, Хижняк М.В.¹, Горбатюк К.І.^{1, 2}, Педаченко Ю.Є.^{1, 3}, Красиленко О.П.^{1, 4}, Шаблій В.А.^{1, 5}

¹ Відділення малоінвазивної та лазерної спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Нейрохірургічне відділення, Вінницька обласна психоневрологічна лікарня, Вінниця, Україна

³ Кафедра нейрохірургії, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, Україна

⁴ Відділ загальної практики, Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України, Київ, Україна

⁵ Інститут клітинної терапії, Київ, Україна

Перший досвід трансплантації аутологічних хондроцитів після поперекової мікродискектомії

Мета. Розробити й впровадити у клінічну практику метод трансплантації аутологічних хондроцитів для лікування хворих з приводу гриж міжхребцевих дисків (МХД) у поперековому відділі хребта.

Матеріали і методи. Хондроцити, виділені з матеріалу видаленої грижі МХД, культивували, здійснювали кріоконсервування, зберігали і вводили черезшкірно у вигляді пункції (через 3 міс після мікродискектомії) в оперований МХД. В подальшому заплановане дослідження впливу трансплантованих аутологічних хондроцитів на процеси відновлення МХД за даними клінічних, рентгенологічних методів та магніторезонансної томографії (МРТ).

Результати. У 6 пацієнтів здійснено трансплантацію аутологічних хондроцитів. Ускладнення і побічні реакції та будь-який системний вплив клітинного трансплантата не спостерігали.

Висновки. Ауто трансплантація хондроцитів у пацієнтів після виконання поперекової мікродискектомії є безпечним і перспективним методом хірургічного лікування дегенеративних захворювань хребта, що потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: міжхребцевий диск, грижа, аутологічні хондроцити, трансплантація.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №4. — С. 46-49.

Надійшла до редакції 27.06.14. Прийнята до публікації 07.10.14.

Адреса для листування: Горбатюк Костянтин Іванович, нейрохірургічне відділення, Вінницька обласна психоневрологічна лікарня, вул. Пирогова, 109, Вінниця, Україна, 21005, e-mail pbox.kos@gmail.com

Лікування наслідків дегенеративних захворювань хребта, зокрема, МХД, є однією з нагальних проблем спінальної нейрохірургії та вертеброневрології. Це одна з провідних причин непрацездатності у світі, адже, майже 75% населення протягом життя хоча б один раз відчувають біль у спині [1].

Форсування дегенеративних процесів у МХД є мультифакторним, пов'язане з багатьма чинниками, насамперед, генетичними [2–5]. Усі фахівці єдині у тому, що перші прояви захворювання виникають у драглистому ядрі МХД, при зміні структури якого запускається каскад патофізіологічних механізмів, що формують клінічні симптоми [6, 7].

Дегенеративний процес у МХД асоціюється з біохімічними та морфологічними змінами, що впливають на біомеханічні властивості ураженого сегмента хребта. МХД складається з драглистого ядра (представленого хондроцитами) та волокнистого кільця (яке формують фібробласти). Ці структури відповідають за певні біомеханічні властивості МХД, а їх клітини синтезують та підтримують матрикс — комплекс макромолекул, що притягують та утримують воду. Основними компонентами матриксу є колагени та протеоглікани. Колагени забезпечують форму й

еластичність МХД, протеоглікани — пружність і резистентність його до компресії. У нормі колагенові протеїни складають 70% волокнистого кільця; лише 20% міститься у драглистому ядрі, в якому концентрація протеогліканів перевищує 50% [8]. Під час дегенеративного процесу матрикс драглистого ядра замінюється на фіброзну структуру; відбуваються дегідратація, втрата цілісності драглистого ядра, розтріскування волокнистого кільця та замикальних пластинок. На молекулярному рівні дегенерація МХД супроводжується зменшенням дифузії поживних речовин та мікроелементів, зменшенням життєздатності клітин, накопиченням ділянок апоптозу, зниженням активності ферментів, скупченням деградованих макромолекул матриксу, зменшенням синтезу протеогліканів та змінами розподілу колагену [7]. Провідними змінами під час дегенерації МХД є прогресуюча втрата протеогліканів, води й колагену II типу в матриксі драглистого ядра.

Зазначені процеси зумовлюють клінічні прояви дегенерації МХД. При цьому лікування хворих переважно симптоматичне через нездатність клітин драглистого ядра і волокнистого кільця до регенерації. У зв'язку з цим пріоритетним є розвиток новітніх тех-

нологій, що зможуть припинити процес дегенерації МХД (насамперед, драглистого ядра), відновити його біомеханічні властивості.

Сьогодні великі сподівання пов'язують з різноманітними біотехнологіями [9–14]. У деяких спостереженнях відкриваються перспективи для більш широкого вивчення їх клінічної ефективності при дегенеративних процесах у МХД. Так, у мультицентровому, проспективному, рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні «EuroDISC Study» порівнювали результати стандартної дискектомії та дискектомії з використанням аутологічного імплантата хондроцитів (chondrotransplant DISC, Co.Don AG, Німеччина). У дослідження включені 53 пацієнти, з них у 27 — використаний трансплантат, 26 — включені у контрольну групу. Доведено, що використання імплантата є безпечним і ефективним, він уповільнює або припиняє прогресування дегенеративного процесу, сприяє відновленню морфологічних та біомеханічних властивостей драглистого ядра [15].

Таким чином, проведення клінічних випробувань з метою розробки та впровадження у клінічну практику високотехнологічного методу лікування хворих з приводу грижі МХД на рівні поперекового відділу хребта з використанням аутологічних хондроцитів є актуальним завданням сучасної біомедицини та спінальної нейрохірургії.

Мета: розробити й впровадити у клінічну практику метод трансплантації аутологічних хондроцитів для лікування хворих з приводу гриж МХД у поперековому відділі хребта.

Матеріали і методи дослідження. Нами разом з співробітниками Інституту клітинної терапії (м. Київ) розроблений метод виділення, культивування, кріоконсервування та зберігання аутологічних хондроцитів з матеріалу видаленої грижі МХД. Метод аутоотрансплантації хондроцитів у хворих після виконання поперекової мікродискотомії розроблений та впроваджений з метою можливості впливу на процеси відновлення висоти та функціональності оперованого МХД.

Матеріал з видаленої грижі МХД забирали в умовах операційної у стерильний посуд. Додатково у пацієнта забирали венозну кров об'ємом до 100 мл для виготовлення аутологічної сироватки, на якій у подальшому культивували хондроцити. Виділений матеріал у спеціальній упаковці доставляли в Інститут клітинної терапії, де здійснювали його подальше оброблення. З матеріалу грижі МХД виділяли аутологічні хондроцити, їх культивували та здійснювали кріоконсервування.

Через 3 міс після первинної мікродискотомії (після надійного загоєння розриву волокнистого кільця з утворенням сполучнотканинного рубця) здійснювали черезшкірну аутоотрансплантацію хондроцитів під місцевим знеболенням, за необхідності — з внутрішньовенною седацією. Кріоконсервант розморожували безпосередньо в операційній на водяній бані при температурі 37°C з використанням задньобічного доступу, під рентгеноскопічним контролем виконували пункцію МХД, по провіднику

вводили в оперований МХД 1,5 мл суспензії культури аутологічних хондроцитів.

Тривалість клінічного спостереження запланована протягом 2 років після трансплантації клітин. Контрольні етапи обстеження: на початку дослідження, перед трансплантацією клітин, через 3, 6, 12, 18 і 24 міс після неї.

Аутоотрансплантація хондроцитів показана хворим віком від 18 до 50 років, при зниженні висоти МХД не більше ніж на 50%, після здійснення мікродискотомії.

Противопоказаннями вважали:

- вагітність, лактацію;
- супутні захворювання у стадії декомпенсації або гострі стани;
- спондилолітез;
- дегенеративний спондилоартроз;
- нестабільність хребцево-рухового сегмента;
- супутній остеомієліт;
- супутні психічні та онкологічні захворювання;
- аутоімунні захворювання;
- системні захворювання;
- гострі вірусні захворювання;
- прогресуючі дегенеративні захворювання ЦНС;
- бактеріальну інфекцію, септицемію;
- сифіліс (в анамнезі, в т.ч. лікований);
- вірусний гепатит;
- жовтяницю нез'ясованого генезу;
- приналежність до групи ризику ВІЛ-інфекції;
- радіаційну терапію чи хімотерапію в минулому;
- наркоманію, вживання токсичних речовин.

На всіх контрольних етапах проводили клініко-функціональну (суб'єктивну та об'єктивну) оцінку стану пацієнта. Суб'єктивна частина включала оцінку за шкалами NPS, VAS та NASS. Об'єктивно оцінювали клінічний стан хворого: наявність больової реакції у спокою, довжина дистанції, яку хворий проходив до появи болю, дискогенні нейрокомпресійні симптоми. Об'єктивізували показники функціональних та морфологічних властивостей МХД за даними рентгенологічного дослідження та МРТ.

Результати та їх обговорення. У теперішній час за зазначеними критеріями оперовані 6 пацієнтів, 3 чоловіка і 3 жінки. Клітинна трансплантація здійснена 4 хворим — у строки до 1 року, у 2 — 2 міс тому. Через 3 і 6 міс після аутоотрансплантації у 4 хворих проведено обстеження з використанням клініко-неврологічних та інструментальних методів. Отримані результати свідчать про відсутність нейрокомпресійних корінцевих симптомів протягом періоду спостереження. Інтенсивність поперекового болю (ІПБ) у 3 пацієнтів через 3 міс після аутоотрансплантації хондроцитів становила (3,0±0,1) бала (за ВАШ) і не змінилася через 6 міс; в одного хворого — ІПБ до 2,5 бала без подальшої динаміки. Аналіз результатів інструментальних досліджень свідчить про відсутність зменшення висоти оперованого хребцево-рухового сегмента у визначені строки спостереження. За даними МРТ, через 6 міс після аутоотрансплантації хондроцитів в одного пацієнта відзначено появу зон просвітлення МХД, що свідчило про часткове відновлення його гідрофільності. В

усіх спостереженнях побічних реакцій, будь-якого системного впливу клітинного трансплантата на організм пацієнта, ускладнень не було. Всі пацієнти почувалися задовільно.

Дослідження проведене без відхилень від протоколу, найближчим часом планується подальше здійснення аутоотрансплантації хондроцитів ще 4 хворим.

Висновки. 1. Аутоотрансплантація хондроцитів є безпечною хірургічною технологією, яка не спричиняє побічних реакцій і післяопераційних ускладнень.

2. Це перспективний метод хірургічного лікування пацієнтів з приводу дегенеративних захворювань, який потребує подальшого вивчення.

Список літератури

1. Battie M.C. Lumbar disc degeneration: Epidemiology and genetics / M.C. Battie, T. Videman // *J. Bone Joint Surg.* — 2006. — V.88. — P.3–9.
2. Adam S. Gene therapy approaches for intervertebral disc degeneration / S. Adam, R. Chadderton, L. Gilbertson // *Spine.* — 2004. — V.29. — P.2770–2778.
3. An H. Biological repair of intervertebral disc / H. An, E. Thonar, K. Masuda // *Spine.* — 2003. — V.28. — P.86–92.
4. Chan D. Genetics of disc degeneration / D. Chan, Y. Song, P. Sham // *Eur. Spine J.* — 2006. — V.15, suppl.3. — P.317–325.
5. Corey J. Gene therapy applications for intervertebral disc degeneration / J. Corey, L. Gilbertson, J. Kang // *Spine.* — 2003. — V.28. — P.93–98.
6. Roughley P.J. Parameters that influence change in nucleus pulposus composition / P.J. Roughley // *Spine.* — 2004. — V.29. — P.2691–2699.
7. Yoon T.S. Molecular therapy of the intervertebral disc / T.S. Yoon, N. Patel // *Eur. Spine J.* — 2006. — V.15, suppl.3. — P.379–388.
8. New techniques and prospects in invasive treatment in vertebratology / D. Kovac, K. Rotim, V. Kovac, D. Perovic, D. Kvesic, V. Cerina, B. Bozic, Z. Ivanec, I. Radic, M. Cimic, G. Lakicevic, M. Boric, T. Petrovic // *Lijec. vjesn.* — 2011. — V.133, N3–4. — P.125–132.
9. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in the cultured rabbit intervertebral disc: a novel cell source for disc repair / D.G. Anderson, D. Markova, H.S. An, A. Chee, M. Enomoto-Iwamoto, V. Markov, B. Saitta, P. Shi, C. Gupta, Y. Zhang // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — V.92, N5. — P.420–429.
10. Mesenchymal stem cells injection in degenerated disc: Cell leakage may induce osteophyte formation / G. Vadala, G. Sowa, M. Hubert, L.G. Gilbertson, V. Denaro, J.D. Kang // *J. Tissue Engineer. Regenerat. Med.* — 2012. — V.6, N5. — P.348–355.
11. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Opportunities and challenges for articular cartilage and intervertebral disc tissue engineering / S.M. Richardson, J.A. Hoyland, R. Mobasheri, C. Csaki, M. Shakibaei, A. Mobasheri // *J. Cell. Physiol.* — 2010. — V.222, N1. — P.23–32.
12. Prospective study of disc repair with allogenic chondrocytes presented at the 2012 Joint Spine Section Meeting / D. Coric, K. Pettine, A. Sumich, M. Boltes // *J. Neurosurg.: Spine.* — 2013. — V.18, N1. — P.85–95.
13. Research situation of stem cells transplantation for intervertebral disc degeneration / F. Wang, X. Wu, Y. Wang, J. Bao // *Chin. J. Repar. Reconstr. Surg.* — 2013. — V.27, N5. — P.575–579.
14. Tissue-engineered intervertebral discs: MRI results and histology in the rodent spine / P. Grunert, H.H. Gebhard, R.D. Bowles, A.R. James, H.G. Potter, M. Macielak, K.D. Hudson, M. Alimi, D.J. Ballon, E. Aronowitz, A.J. Tsiouris, L.J. Bonassar, R. Hartl // *J. Neurosurg.: Spine.* — 2014. — V.20, N4. — P.443–451.
15. Meisel H.J. EuroDISC Study — Assessment of efficacy/safety of sequestrectomy + autologous disc chondrocytes: 2nd interim analysis / H.J. Meisel, R. Bertagnoli, M. Mayer // *Abstr. 2nd International Congress Biotechnologies for Spinal Surgery (Leipzig, 20–22 Sept., 2007).* — Leipzig, 2007. — P.40.

Педаченко Е.Г.¹, Хижняк М.В.¹, Горбатюк К.И.^{1, 2}, Педаченко Ю.Е.^{1, 3}, Красиленко Е.П.^{1, 4}, Шаблій В.А.^{1, 5}

¹ Отделение малоинвазивной и лазерной спинальной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Нейрохирургическое отделение, Винницкая областная психоневрологическая больница, Винница, Украина

³ Кафедра нейрохирургии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, Украина

⁴ Отдел общей практики, Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины, Киев, Украина

⁵ Институт клеточной терапии, Киев, Украина

Первый опыт трансплантации аутологичных хондроцитов у больных после поясничной микродискэктомии

Цель. Разработать и внедрить в клиническую практику высокотехнологичный метод лечения больных по поводу грыжи межпозвонковых дисков в поясничном отделе позвоночника с применением аутологичных хондроцитов.

Материалы и методы. Хондроциты, выделенные из материала удаленной грыжи межпозвонкового диска, культивировали, осуществляли криоконсервирование, сохраняли и вводили чрескожно в виде пункции (через 3 мес после микродискэктомии) в оперированный межпозвонковый диск. В дальнейшем запланировано изучение влияния трансплантированных аутологичных хондроцитов на процессы восстановления высоты и функциональности межпозвонкового диска (по данным клинического, рентгенологического методов и МРТ).

Результаты. У 6 пациентов проведена трансплантация аутологичных хондроцитов. Осложнений, побочных реакций, в том числе какого-либо системного влияния клеточного трансплантата не было.

Выводы. Аутоотрансплантация хондроцитов у пациентов после поясничной микродискэктомии является безопасным и перспективным методом хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника, требующим дальнейшего изучения.

Ключевые слова: межпозвонковый диск, грыжа, граутологичные хондроциты, трансплантация.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №4. — С. 46-49.

Поступила в редакцию 27.06.14. Принята к публикации 07.10.14.

Адрес для переписки: Горбатюк Константин Иванович, нейрохирургическое отделение, Винницкая областная психоневрологическая больница, ул. Пирогова, 109, Винница, Украина, 21005, e-mail pbox.kos@gmail.com

Pedachenko E.G.¹, Khyzhnyak M.V.¹, Gorbatyuk K.I.^{1, 2}, Pedachenko Yu.E.^{1, 3}, Krasilenko E.P.^{1, 4}, Shabliy V.A.^{1, 5}

¹ Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

² Neurosurgical Department, Vinnitsa Regional Psychoneurological Hospital, Vinnitsa, Ukraine

³ Department of Neurosurgery, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine

⁴ Department of General Practice, Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

⁵ Institute of Cell Therapy, Kiev, Ukraine

The first experience of autologous chondrocytes transplantation after lumbar microdiscectomy

The purpose. To develop and provide into clinical practice the hi-tech method of autologous chondrocytes transplantation for treatment of patients with intervertebral discs herniation after lumbar microdiscectomy.

Material and methods. The chondrocytes were isolated from tissues of intervertebral disc hernia, cultivated and preserved, and administrated as percutaneous puncture in the operated intervertebral disc (3 months after microdiscectomy).

We plan to study the influence of transplanted autologous chondrocytes on renewing of intervertebral disc height and function (according to clinical methods, X-ray and MRI).

Results. In 6 patients autologous chondrocytes transplantation was performed. There were no complications or by-effects.

Conclusions. Autotransplantation of chondrocytes in patients after lumbar microdiscectomy is safe and perspective method of surgical treatment at degenerative spine diseases and requires further study.

Key words: intervertebral disc, hernia, autologous chondrocytes, transplantation.

Ukr Neyrokhir Zh. 2014; 4: 46-9.

Received, June 27, 2014. Accepted, October 07, 2014.

Address for correspondence: Kostyantyn I. Gorbatyuk, Neurosurgical Department, Vinnitsa Regional Psychoneurological Hospital, 109 Pirogova St., Vinnitsa, Ukraine, 21005, e-mail: pbox.kos@gmail.com