

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ. И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Ислейих Осама Ибрахим

**Внутрикостное введение аутологичной обогащённой тромбоцитами
плазмы в лечении гонартроза**

14.01.15 - травматология и ортопедия

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лычагин Алексей Владимирович

Москва - 2020

<i>На правах рукописи</i>	1
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ГОНАРТРОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	10
(обзор литературы).....	10
1.1. Общие вопросы патогенеза гонартроза	10
1.2. Отек костного мозга при гонартрозе.....	19
1.3. Диагностика и классификация гонартроза.	24
1.4. Лечение гонартроза.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	39
2.1. Характеристика пациентов.....	40
2.2. Методы обследования.....	44
2.3. Методы статистической обработки.....	55
ГЛАВА 3. МЕТОДИКА ВНУТРИКОСТНОЙ PRP-ТЕРАПИИ.....	56
3.1. Подготовка препарата.....	56
3.2. Технические особенности метода.....	58
3.3. Лечебно-диагностический алгоритм.....	60
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	62
4.1. Пациенты с отеком костного мозга (группа 1).....	62
4.2. Пациенты без отека костного мозга без показаний к артроскопии (2-я группа).	69
4.3. Пациенты без отека костного мозга с показаниями к артроскопии (3-я группа).	76
4.4. Суммарные показатели всех пациентов.....	82
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ	87
И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
Заключение.....	98
ВЫВОДЫ.....	100
Практические рекомендации.....	101
Перечень используемых сокращений.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрозом (ОА) страдают от 15% до 85% людей старше 40 лет, эта патология встречается и у лиц трудоспособного возраста, являясь одной из причин инвалидности. Среди всех случаев суставной патологии доля ОА составляет около 50 %.

Чаще всего ОА встречается у лиц в возрасте старше 65 лет, при этом заболевание характеризуется хронической болью, деструкцией и потерей суставного хряща, ремоделированием субхондральной кости, образованием остеофитов, воспалением синовиальной оболочки различной степени, вовлечением в патологический процесс как внутрисуставных, так и параартикулярных структур [141,163].

В настоящее время гонартроз остается одной из важнейших проблем медицины из-за ряда случаев неэффективности методов консервативного лечения, что обуславливает возрастающие запросы на оперативное вмешательство, в том числе на эндопротезирование [41].

При анализе литературы установлено, что существуют две основные теории патогенеза ОА.

По первой теории, разработанной еще в 70- годах прошлого века, при первичном ОА начальная дегенерация хрящевой ткани происходит из-за нарушения в ней обмена веществ, который определяется следующими причинами: иммунологические факторы, эндокринные факторы, изменения состава синовиальной жидкости, генетическая предрасположенность, и ухудшение кровообращения в суставе [5].

По второй теории, получившей распространение с конца 90 годов, важная роль в развитии ОА принадлежит патологии субхондральной кости (СХК) [98,112,113,149,354].

Анализ данных литературы показал, что при различных методах исследования (рентгенография, сцинтиграфия, Магнитно-резонансная томография (МРТ), КТ, гистология, денситометрия) определяется следующая

патология в СХК:

- 1) повышение костной плотности (склероз) СХК;
- 2) уменьшение толщины СХК на 25-40%;
- 3) увеличение порозности метаэпифизарных зон на 25-85%.

Всё это приводит к снижению амортизационной способности.

Была также установлена связь между степенью поражения костного мозга в СХК, скоростью прогрессирования ОА и сужением суставной щели, т.е. изменения в СХК предшествовали поражению хрящевой ткани [98,112,113,149, 354].

Как известно, суставная хрящевая ткань не содержит сосудов и нервов, а питание её осуществляется диффузно от синовиальной жидкости и от СХК [192].

Хондроциты представляют собой единственный тип клеток, пребывающих во взрослом хряще, имея низкую метаболическую активность и выживая в условиях гипоксии ($PO_2 < 5\%$ по сравнению с $PO_2 > 12\%$ в сосудах). При отсутствии сосудистого питания любое снижение трофики может губительно влиять на хондроциты [263]. Накопленные свидетельства подчёркивают важную роль остеобластов при остеоартрозе. По сути, остеобласты ответственны за изменения микроархитектуры костной ткани патологического ремоделирования костной ткани и снижение минерализации. Кроме того, изменения в экспрессии генов, участвующих в индукции регуляции функции остеобластов, костного ремоделирования и минерализации, приводят к развитию склероза в СХК, то есть блокируется или снижается поступление питания и кислорода от СХК к хрящевой ткани, способствуя прогрессированию остеоартроза.

Поэтому для лечения остеоартроза является важным нормализовать нарушенные обменные процессы именно в субхондральных зонах.

Frlson D.T. at al, 2004, показали, что хрящевая ткань может восстанавливаться. В связи с этим, большого внимания заслуживает изучение влияния внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами плазмы (Platelet Rich Plasma - PRP) в субхондральные зоны при лечении

остеоартроза [98,327,329, 330], что является биологической терапией, т.к. используется собственная кровь пациента, в которой концентрируются тромбоциты в большом количестве для передачи фибрина и факторов роста в очаг поражения.

Работы ряда авторов [330,263,350] показали выраженный положительный эффект от сочетания внутрисуставного и внутрикостного введения PRP больным с гоноартрозом и коксартрозом, сопровождающийся снижением болевого синдрома и значительным улучшением их качества жизни. Эти обстоятельства позволили 8 из 9 больных с III стадией гонартроза и трем (из 4-х) больных с IV стадией ОА отказаться от эндопротезирования.

Эти исследования доказывают роль патологии субхондральной области в течении остеоартроза и возможность воздействия на эти зоны для его лечения. Однако если в литературе есть много сведений об эффективности внутрисуставной PRP-терапии [43,44,46,53], то в доступной нам отечественной и иностранной литературе мы не нашли сведений об использовании обогащенной тромбоциты плазмы, вводимой только внутрикостно. Таким образом возникает вопрос: эффективна ли внутрикостная PRP-монотерапия? Количество публикаций, посвященных теме эффективности внутрикостной PRP –терапии для лечения остеоартроза, невелико, и эти работы носят преимущественно экспериментальный характер.

В связи с этим изучение эффективности внутрикостной PRP-терапии в лечении остеоартрозов является актуальной и важной задачей как в научном, так и в практическом плане.

Целью исследования является улучшение лечения гонартроза путем внутрикостного введения в субхондральную зону обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

Исходя из указанной цели, предполагается решить следующие **ЗАДАЧИ**:

1. Определить зависимость клинических проявлений гонартроза от отека костного мозга в субхондральной кости и разработать диагностический алгоритм, позволяющий своевременно выявить этот отек.

2. Определить на основе комплексного диагностического обследования оптимальные зоны субхондральной кости для введения препарата PRP.

3. Разработать методику введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (PRP) в субхондральную кость при лечении пациентов с гонартрозом.

4. Определить значение анализа крови на содержание COMP (Cartilage oligomeric matrix protein) как маркера эффективности проводимой внутрикостной PRP-терапии.

5. На основе проведенного анализа полученных результатов разработать рекомендации для практического здравоохранения.

Научная новизна исследования.

1. Впервые разработана методика внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения пациентов с гонартрозом.

2. Впервые показана связь между выраженностью болевого синдрома при гонартрозе с отеком костного мозга в подлежащих суставным поверхностям костных структурах.

3. Впервые доказана эффективность введения обогащенной тромбоцитами плазмы непосредственно в зону отека костного мозга.

4. Впервые на основе эффективности внутрикостных инъекций PRP подтверждена существенная роль патологии субхондральной кости в патогенезе остеоартроза.

Практическая значимость работы.

1. Уточнен диагностический алгоритм для пациентов с гонартрозом с учетом значимости выявления отека костного мозга в околоуставных костных структурах.

2. Разработана техника внутрикостного введения препарата PRP под рентгенологическим контролем.

3. Определены показания и оптимальные локусы для внутрикостного введения PRP при гонартрозе в зависимости от результатов диагностического поиска.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В лечении пациентов с гонартрозом следует учитывать роль патологии субхондральной кости. В частности, развитие отека костного мозга может вызывать даже при отсутствии выраженных рентгенологических изменений значительный болевой синдром и дисфункцию.

2. Внутрикостное ведение PRP при гонартрозе позволяет достигнуть существенного улучшения даже после однократной инъекции, что минимизирует риски осложнений и снижает стоимость лечения, однако для усиления и пролонгирования эффекта целесообразно внутрикостные инъекции PRP применять в составе комплексного лечения.

Внедрение результатов исследования в практику.

Разработанная методика лечения пациентов с гонартрозом внедрена в практику работы клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов УКБ № 1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) и ортопедического отделения ГКБ № 67 г.Москвы.

Реализация результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в работу УКБ № 1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет). Практические рекомендации диссертационного исследования применяются в образовательном процессе на кафедре травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Апробация работы

Основные положения, изложенные в диссертации, были доложены и обсуждены на IV Конгрессе «Медицина чрезвычайных ситуаций. Новые технологии в травматологии и ортопедии» (Москва, 2019), II Евразийском ортопедическом форуме (Москва, 2019).

Личный вклад соискателя.

Автором лично была сформулирована тема настоящего исследования, проведен аналитический обзор литературы. Им сформулированы цель и задачи исследования. Автор самостоятельно провел комплексное обследование 62 больных с остеоартрозом коленного сустава. Он лично разработал схему введения препарата и самостоятельно осуществил лечение. Автор провел тщательный анализ результатов в сравнении с лечением общепринятыми способами. методами. Им были заполнены протоколы клинических наблюдений, проведена статистическая обработка полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации. Все материалы диссертации получены, обработаны и проанализированы лично автором.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых Scopus.

1. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Ислейих О.И., Катунян П.И., Бобров Д.С., Явдиева Р.Х., Целищева Е.Ю. Эффективность внутрикостного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в зону отека костного мозга при остеоартрозе коленного сустава // Вестник РГМУ – 2019; № 4, С.50-56. DOI: 10.24075/brsmu.2019.053 (ВАК, Scopus).

2. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Ислейих О.И., Катунян П.И., Целищева Е.Ю., Липина М.М. Оценка эффективности лечения гонартроза методом монотерапии внутрикостного введения аутологичной обогащённой

тромбоцитами плазмы. Журнал кафедры травматологии и ортопедии 3 (37) 2019 с.16-22. DOI: 10.17238/issn2226-2016.2019.3.16-22 (ВАК).

3. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Иванников С.В., Ислейих О.И. Артроскопическая лазерная хирургия в сочетании с внутрикостным введением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой при лечении гонартроза. Лазерная медицина – 2020, Т.24.- Вып. 1.- С 15-20 (ВАК, Scopus).

4. Lychagin A., Lipina M., Garkavi A., Islaieh O., Timashev P., Ashmore K., Kon E. Intraosseous injections of platelet rich plasma for knee bone marrow lesions treatment: oneyear follow-up // International Orthopaedics. – 2020;10.1007/s00264-020-04546-5. DOI:org/10.1007/s00264-020-04546-5 (Scopus).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Задачи и положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют формуле специальности 14.01.15 – «Травматология и ортопедия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, согласно пунктам 1, 3, 4 паспорта научной специальности «Травматология и ортопедия».

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечень используемых сокращений и списка литературы. Текст диссертации изложен на 146 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 47 рисунками и 21 таблицей. Список литературы содержит 389 работ: 77 российских и 312 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ГОНАРТРОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

(обзор литературы)

Остеоартроз является наиболее частой патологией опорно-двигательного аппарата, отмеченной почти у 80 % жителей нашей планеты любого возраста [6,7,30,32,57,70,71,72,95,285]. С возрастом частота ОА увеличивается, достигая к 70-80 годам 100% [4,37,18]. При остеоартрозе наиболее часто поражается коленный сустав (до 50-70 % случаев), что связано с его анатомическими особенностями и испытываемыми нагрузками [10,18,39].

У больных с данной патологией снижается работоспособность, физическая активность, что отражается на качестве жизни.

Кроме того, постоянный приём медикаментозных препаратов может вызвать побочные действия, влияющие негативно на здоровье пациентов [291,315,370,373].

Учитывая данные обстоятельства, ОА является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [6,10,15,42,47,55,63,67,77].

1.1. Общие вопросы патогенеза гонартроза

Есть множество факторов, которые приводят к развитию ОА – от механических повреждений до системных заболеваний. ОА делят на первичный (идиопатический) и вторичный, на что указывают многие авторы [4,12,35,36,41,47], однако это деление условное, так как невозможно представить у человека инволютивный процесс в «чистом» виде, без дополнительных неблагоприятных факторов, сопровождающих человека в течение всей жизни (травм, гормональных изменений, перегрузок, заболеваний и т.д.).

Существует много факторов риска, которые приводят к развитию и прогрессированию ОА нижних конечностей и, в частности, коленного сустава: травмы, хронические перегрузки, избыточный вес, пол, возраст, генетическая предрасположенность и др. [4,12,35,36,41,47,61,69,135,137,139,245,272,287, 378].

Среди этих факторов особо следует отметить избыточную массу тела. У пациентов с ожирением помимо увеличения нагрузки на суставы нижних конечностей имеют место гормональные нарушения, усугубляющие патологические изменения в суставах [61,18,290,309].

Ведущими изменениями в суставе при развитии ОА является патология суставного хряща и СХК [12,36,55,68,163,323,377]. В суставном хряще отсутствуют сосуды, его питание происходит за счёт диффузии со стороны подлежащей СХК и синовиальной жидкости. При нарушении трофики ткани хряща утрачивают свою гидрофильность, он утрачивает свои амортизационные свойства и в дальнейшем растрескивается [14,19,56,61,68,118]. Деструкция хрящевой ткани вызывает воспалительную реакцию, синовиальная жидкость превращается в агрессивную среду, поддерживающую процесс воспаления, что еще больше нарушает трофику хрящевой ткани. Суставной хрящ перестает в достаточной степени выполнять функции амортизации и перераспределения нагрузки, что приводит к увеличению нагрузки на СХК, способствуя ее склерозированию. Прогрессирование склеротических процессов постепенно превращает СХК из ткани, выполняющей трофические и амортизационные свойства, в ригидную «пробку», отграничивающую суставной хрящ от подлежащей губчатой кости [4,32,35,61,18,131,141,221,363,366].

В дальнейшем деструкция хряща продолжает прогрессировать, суставная поверхность становится неровной, появляются зоны хрящевых дефектов, полностью лишённые суставного хряща, развивается кистозная дегенерация в околосуставной зоне с последующей импрессией костных компонентов и деформацией оси конечности [38,59,60,163,203,206]. В зоне хрящевого дефекта суставная поверхность представлена склерозированной субхондральной костью, что практически исключает возможность хрящевой регенерации [2,14,38,60,116,148].

Субхондральная кость расположена под кальцифицированным хрящевым слоем и вместе с хрящом образует остеохондральную зону,

состоящую из пластинки кортикальной кости, под которой находится область трабекулярной кости и костный мозг [122]. Субхондральная кость вместе с другими периартикулярными тканями, такими, как мышцы и сухожилия, снижает нагрузку на хрящевую ткань, поглощая от 30% до 50% механической нагрузки [213]. Несмотря на кальцинированный хрящевой слой и непористую кортикальную пластинку, существует связь между хрящом и субхондральной костью. Эта перекрестная связь была продемонстрирована в экспериментах на животных [297].

Как показали данные исследования, из субхондральной кости через костно-хрящевые каналы проходят сосуды, достигающие хряща. Причем при запущенных стадиях ОА эти сосуды более обильны. Через каналы в субхондральной кости осуществляется транзит молекул, участвующих в поддержании гомеостаза сустава в качестве факторов роста или костных морфогенетических белков [249,180].

При изменении гомеостаза вследствие биохимических и биомеханических нарушений хрящевая ткань, субхондральная кость и синовиальная мембрана участвуют в восстановлении данного дисбаланса. Эти усилия заключаются в образовании ответных реакций на клетчатом и внеклеточном уровнях. В то же время, эти процессы ускоряют деструкцию хряща с прогрессированием суставной патологии [187].

Таким образом, понимание тесной связи между субхондральной костью и суставным хрящом позволило рассматривать эти образования как единый комплекс, получивший название «остеохондральная функциональная единица».

На роль СХК в патогенезе гонартроза обращали внимание многие авторы; [5] основные публикации на эту тему представлены в таблице 1.

Таблица 1. Перечень научных работ, касающихся подтверждения существенной роли СХК в развитие ОА.

Метод исследования	Описание	Год / Ссылка
Рентгенография, Сцинтиграфия	Исследовано формирование микропереломов трабекул в СХК при ОА. Установлено, что увеличена жесткость СХК, которая приводит к уменьшению амортизирующих способностей.	1993 / [152]
Сцинтиграфия	Исследовано скопление радионуклидов в СХК в начальных стадиях после разрыва ПКС у человека. Выявлены изменения в СХК, которые предшествовали поражению хряща.	1997 / [112]
МРТ	Исследованы костный мозг и радионуклиды в СХК. Отмечена связь между поражением костного мозга и скоплением радионуклидов в СХК.	1999 / [109, 256]
	Исследована связь между поражением костного мозга в СХК, сужением суставной щели и скоростью прогрессирования ОА.	2003 / [167]
Гистологическое исследование	Сравнивали две группы собак: (1) С повреждением суставного хряща. Отмечено увеличение порозности на 25-85% и уменьшение толщины СХК на 25-40%, образовались остеофиты на 20 нед. (2) С рассечением ПКС коленного сустава. Образовались остеофиты на 10 нед.	2008 / [345]
	Найдены каналы и фиссуры между кальцифицированными слоями суставного хряща.	1993 / [346,198]
	Обнаружено усиление остеобластами продукции ИФР-1 при ОА и, соответственно, повышенное содержание ИФР-1 в СХК.	2000 / [265,92]
Микро-МРТ, Микро-КТ	Выявлено утолщение трабекулярного слоя и уменьшение МПКТ.	2004 / [98]
Денситометрия	В поздних стадиях ОА было отмечено утолщение СХК.	1993, 2006 / [149,202]
	Исследованы женщины с начальными стадиями ОА коленных суставов. В СХК большеберцовой и бедренной костей нашли снижение МПКТ.	1998 / [220]
	Исследованы две группы пациентов: (1) С ОА. Отмечено уменьшение минерализации СХК головки бедренной кости; (2) Без ОА (контрольная группа).	1991 / [193]
Экспериментальное исследование	Выявлено, что фибрилляция хряща происходит значительно позже, чем утолщение СХК.	2004 / [166]
Генетические исследования	Усиление экспрессии цитокина не у всех пациентов с ОА обуславливает полиморфизм гена ИЛ-1. Выявлено 4-кратное увеличение риска развития ОА у пациентов с определенным гаплотипом ИЛ-1.	2004 / [243]

Продолжение таблицы

Экспериментально-клиническое исследование	При ОА обнаружено проявление антагонизма рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1-Ra) к клеточным культурам СХК, что ингибировало активность продукции ММП и медиаторов воспаления.	2005 / [181]
	При экспериментальном ОА продемонстрирован хондропротективный эффект внутрисуставного введения ИЛ-1-Ra.	1996 / [178,151]
Гистоморфометрические исследования	Отмечается увеличение объёма СХК тибиаляного плато при ОА ($54,1 \pm 10,6\%$ против $37,8 \pm 8,1\%$ в контроле, $p < 0,01$).	2003 / [108]
Гистоморфологические исследования	Не обнаружены связи между процессом утолщения кости и развитием микротрещин в СХК при ОА.	2007 / [257]
	В СХК при ОА выявлено значительное количество фенотипически модифицированных остеобластов, способных вызывать разрушения суставного хряща.	1997 / [375]
	В костных клетках обнаружено усиление синтеза факторов роста, цитокинов и простагландинов.	1998 / [205]
	У 19 пациентов с ОА обнаружено существенное усиление экспрессии генов ИЛ-6 и ММП-13 на остеобластах, выделенных из СХК, у больных с тяжёлыми повреждениями хряща экспрессия генов более выражена.	2008 / [325,301]
	ИФР-1 может является стимулятором костеобразования в СХК.	1998 / [165,260]
	Отмечены: ингибирование действия многих ММП и увеличение жёсткости СХК.	1997 / [324]
	При ОА наблюдается усиление продукции ТФР- β и ИФР-1 в 5 раз больше нормы.	1997 / [258]
	ИФР- β стимулирует образование экстрацеллюлярного матрикса и активность коллагеназ что провоцирует развитием ОА.	1999 / [296,299,336]
	Факторы ИФР-1 и ТФР- β из клеток предшественников способствуют формированию роста остеобластов.	1994 / [111]
	Активность ММП и деградация хряща приводят к повышению ИФР-1, что стимулирует систему активатора плазминогена.	2003 / [237,282]
	Подтверждена способность ИФР-1 стимулировать систему активатора плазминогена, что, в свою очередь, приводит к повышению активности ММП и деградации хряща, а также плазмин является одним из факторов, стимулирующих протеолиз ИФР – связывающего белка, способствующих повышению концентрации свободного ИФР.	1993/[228,262]
	Плазмин активирует латентные формы ТФР- β .	1990 / [253,190]
	В остеобластах, выделенных из СХК при ОА, обнаружен повышенный синтез гепатоцитарного фактора роста.	2000 / [342,106]

Продолжение таблицы

–	Обсуждается, что восстановление микротрещин в СХК может повышать жёсткость костей.	1998, 2002 / [96,225]
	СХК участвует в синтезе целого ряда цитокинов и факторов роста, которые в дальнейшем транспортируются в вышележащий хрящ.	1997, 1998, 1999 / [121,123,212]
	В низких концентрациях ПГ E2 может способствовать пролиферации остеобластов и синтезу коллагена.	1999, 1990 / [218,314]
	Показана роль лейкотриена В4 в костной резорбции и стимулировании дифференциации остеокластов.	1993 / [176]
	Обнаружены 2 различные группы остеобластов СХК с высокими и низкими уровнями экспрессии генов ПГ E2 и концентрациями RANKL.	2008 / [355, 232,173,279]

Данные исследования обосновывают мнение о существенной роли патологии СХК в развитии ОА.

Роль остеобластов в патогенезе остеоартроза.

Остеобласты являются мононуклеарными специализированными клетками, дифференцирующимися из полипотентных мезенхимальных стволовых клеток [129,285,307]. Являясь многофункциональными клетками, они отвечают за структурные изменения в костной ткани, производят белки внеклеточного матрикса и вызывают остеокластогенез. Доказано, что остеобласты несут различную функциональную направленность, и их патология наиболее отчетливо видна при ОА [263].

Роль остеобластов в развитии ОА обсуждается достаточно широко. Так, например, ряд авторов [142,143,151,273, 205,238] отмечают наличие тесной взаимосвязи между системой OPG/RANK/RANKL и субхондральной костью. В частности, именно при ОА, в остеобластах имеется изменение в экспрессии остеопротегерина (OPG) и лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) [354,355].

В патогенез ОА вовлечены многочисленные факторы, продуцируемые именно остеобластами, такие, как: факторы транскрипции, регулирующие дифференцировку в остеобластах (RUNX2 и OSX) [155], факторы роста и другие белковые молекулы [263,155].

Некоторые исследователи [266,354] при анализе структуры субхондральной кости при ОА, описывают 2 группы пациентов: первая с «**высокими**» остеобластами (высоким уровнем простагландина E2 (PGE2), интерлейкина-6 (IL-6), остеопротегерина (OPG) и снижением RANKL), вторая с **низким** уровнем остеобластов (низким уровнем простагландинов E2 (PGE2), IL-6, остеопротегерина (OPG) и повышенным уровнем RANKL), предполагая, что предрасположенность к костной резорбции наблюдается при «низких» остеобластах, остеогенезу – при «высоких».

Немалую роль в прогрессировании ОА играет изменение фенотипа остеобластов, вызываемое гипоксией, как следствие процессов васкуляризации. Именно возникающие фенотипические изменения влияют на ремоделирование костной ткани, васкуляризацию, и регуляцию обменных процессов в костном матриксе. Остеобласты также способны влиять на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который, возможно, вовлекается в патологические процессы ремоделирования костной ткани при ОА [133]. Кроме того, важно учитывать и возможные изменения в экспрессии генов, участвующих в регуляторной функции остеобластов [263].

Роль хондроцитов в патогенезе ОА.

Хондроциты представляют собой единственный тип клеток, имеющих низкую метаболическую активность и способность выживать в условиях гипоксии (<5% PO₂ по сравнению с >12% PO₂ в сосудах) при нарушении микроциркуляции [192]. Они обладают рецепторами, чувствительными к изменениям биомеханических процессов в хрящевой ткани, а также к внутренним и внешним факторам, факторы роста, цитокинам и другим медиаторам воспаления [189]. Вместе с субхондральными костными клетками хондроциты постоянно подвергаются острым или хроническим стрессовым воздействиям с соответствующими ответными реакциями. Так, экспериментальными исследованиями доказано, что механическая статическая нагрузка стимулирует разрушение протеогликанов и вызывает повреждение коллагеновых сетей. В результате уменьшается синтез

матричных белков хряща. В противовес этому, динамическая нагрузка повышает синтетическую активность [196].

Известно, что биомеханическая нагрузка необходима для поддержания гомеостаза в суставе, а отсутствие подвижности приводит к быстрой потере протеогликанов и способствует прогрессированию ОА [195], при котором репаративные процессы не могут в достаточной мере компенсировать деструктивные процессы. В результате этого нарастают структурные повреждения с развитием соответствующих клинических проявлений [209]. Суставной хрящ с низким содержанием воды выдерживает сжимающие нагрузки без деструктивных изменений [125]). Однако, неравномерные нагрузки, нередко, могут эту деструкцию спровоцировать, и дальнейшие изменения молекулярного состава и структуры хрящевой матрицы приводят к ухудшению свойств гиалинового хряща и нарушению структурной целостности суставных поверхностей [188].

Деструкция хряща нередко сопровождается повышенным содержанием некоторых ключевых биохимических маркеров, что обуславливает прогрессирование ОА [91]. Так, некоторые интегрины, которые являются рецепторами к фибронектину (FN) и фрагментам коллагена II типа (COL2), могут стимулировать продукцию матричных протеиназ и воспалительных цитокинов и хемокинов в хондроцитах. Их значительная фенотипическая модификация при начальных стадиях ОА, с увеличением синтеза фибронектина, коллагена II типа (COL2) и агрекана (AGG), позволяет предположить активное участие в восстановлении поврежденного матрикса. Тем не менее, эта попытка в конечном итоге оказывается неэффективной и приводит к необратимым дегенеративным изменениям хряща [171,162].

Роль остеоцитов в патогенезе ОА.

Роль остеоцитов в регуляции костной резорбции в полной мере не изучена. Склероз субхондральной костной ткани является основным патофизиологическим проявлением ОА. До настоящего времени остается недоказанным, предшествует остеоартроз патологии хрящевой ткани или

является её следствием [234,235]. Независимо от этого субхондральный склероз является инициированным процессом при ОА, и предотвращение его может способствовать улучшению комфорта и мобильности пациентов [205].

Остеоциты и их связи отличаются высокой динамичностью, так как наблюдается постоянное сужение и расширение их в лакунах при адаптации к механическим нагрузкам [126]. Форма остеоцитов может определяться внешней нагрузкой и несбалансированным механическим раздражением, что приводит к различным морфологическим изменениям. Доказано, что остеоциты в субхондральной кости имеют более округлую форму, шероховатые, без ровных контуров. Напротив, в контрольных образцах остеоциты имели веретеновидную форму с ровными контурами (нормальный фенотип остеоцитов). Ряд исследователей предполагает, что неправильная морфология остеоцитов повышает риск развития ОА, нарушая способность кости выдержать механические нагрузки, что приводит к значительным изменениям в структуре и плотности костной ткани. Для адаптации к механическим воздействиям остеоциты модулируются в механической среде путем регулирования их крепления к матрице. Исследования показали наличие грубых, лизирующихся округлых лакун и канальцев остеоцитов при ОА. [321].

Очевидно, что клетки, такие как остеобласты и остеокласты, претерпевают при ОА существенные патологические изменения [249]. Роль остеоцитов при этом оставалась до конца не ясной. Однако недавние исследования подтвердили их важность в поддержании гомеостаза костной ткани. При ОА имеет место увеличение плотности и жесткости субхондральной кости. Возможной причиной этих изменений является ремоделирование костной ткани в ответ на повторяющиеся микроповреждения в результате неравномерных нагрузок [124]. Предположено, что, снижение функции остеоцитов может сыграть важную роль в развитии склероза субхондральной кости. Субхондральная кость при ОА увеличивается в объеме со значительным минеральным дисбалансом.

Эти изменения сопоставимы с снижением селективной остеоцитарной экспрессией склеростина (SOST) и увеличением дентин матриксного белка-1 (DMP-1). [119,242]. Точная физиологическая роль SOST еще полностью не изучена, но многочисленные исследования свидетельствуют о том, что его приводит к выраженному усилению остеогенеза [308]. В настоящее время считается, что SOST проходит через остеоцитарные канальцевые сети в костное пространство, где ингибирует остеобластный канонический сигнальный путь (Wnt/beta-catenin), участвующий в регуляции остеогенеза [243,104,352]. Следовательно, уменьшение SOST в остеоцитах при ОА способствует увеличению объема костной ткани субхондральной кости [355].

В отличие от SOST повышенная экспрессия DMP1 вызывает нарушения минерализации [179,364]. Было установлено, что в субхондральной кости при ОА имеются значительные нарушения минерального обмена. Это связано с повышенной экспрессией в остеоцитах DMP1, который представляет собой секреторный белок, необходимый для нормального постнатального хондрогенеза и остеогенеза [252]. В естественных условиях DMP1 активно участвует в костном гомеостазе и минерализации, а механические нагрузки стимулируют накопление DMP1 в остеоцитах [182,168]. Можно предположить, что повышенная экспрессия DMP1 в остеоцитах нарушает нормальный процесс минерализации, что приводит к увеличению объема субхондральной кости при ОА.

На изменения процессов в субхондральной кости, по данным некоторых исследователей, указывает и повышение синтеза щелочной фосфатазы (ALP), остеопонтина (OPN), остеокальцина (OCN), матриксных металлопротеиназ (MMPs), тартрат резистентной кислой фосфатазы (TRAP) [168]. По данным некоторых исследований, экспрессия TRAP в остеоцитах считается одним из надежных маркеров [107,117,336, 387].

1.2. Отек костного мозга при гонартрозе.

Одним из важных факторов, подтверждающих значение патологии субхондральной кости в развитии гонартроза, является возникновение отека

костного мозга (ОКМ) в этой зоне, как пускового механизма прогрессирования патологического процесса [90, 245, 118, 319, 347].

Термин «отек костного мозга» впервые был применен в 1988 году Wilson et al [376, 13] для описания патологии костного мозга на МРТ. В последние годы данный термин при описании патологического МР-сигнала используют все чаще [240]. ОКМ обнаруживается обычно в зоне склероза субхондральной кости и сопровождается увеличением доли объема костной ткани и уплотнения трабекулярного слоя [208].

Клинически было доказано, что поражение костного мозга отёком тесно связано с ухудшением состояния при ОА, а также с усилением боли в коленном суставе [164, 304], т.е., наличие ОКМ связывают с более быстрым прогрессированием дегенерации суставов при ОА и повышенным риском формирования тяжелых функциональных и анатомических нарушений, влекущих за собой необходимость тотальной артропластики коленного сустава [353].

Исследования, проведенные А. Kuttapitiya (2017) с использованием трепанобиопсии для изучения гистологических характеристик и генетической экспрессии генов в ОКМ, показали, что боль линейно коррелирует не только с прогрессированием ОА, но также и с изменениями в микросреде субхондральной кости. Было показано уменьшение объема костного мозга с его замещением плотной волокнистой соединительной тканью, развитием новых кровеносных сосудов, гиалинового хряща и др. Кроме того, ОКМ был охарактеризован как область высокой метаболической активности с экспрессией генов, участвующих в усилении болевого синдрома. Таким образом, ОКМ представляет собой локальную область высокого костного метаболизма с повышенным накоплением цитокинов и ангиогенных факторов [233].

Различные методы внутрикостных инъекций использовались при лечении других патологических состояний, например, для лечения ОКМ при различных видах хондропластики (Zimmer Biomet, Warsaw, IN). Методика

включала введение фосфата кальция в пораженную субхондральную кость под рентгеноскопическим и артроскопическим контролем [140].

Ретроспективное исследование А.Куттапитиа, в котором проанализировано лечение 133 пациентов с помощью субхондропластики, показало, что внутрикостное введение PRP является эффективным и хорошо переносимым методом лечения гонартроза, сопровождающегося ОКМ. Анализ полученных данных показал, что только 25 % пациентов через 2,5 года после проведенной субхондропластики решили согласиться на ТЭКС [233].

В исследовании, проведенном Д.С.Астером в 2018 году, дан анализ лечения 164 пациентов с гонартрозом и ОКМ с применением различных методов хондропластики и субхондральным введением фосфата кальция. Было отмечено значительное функциональное улучшение и уменьшение боли после проведенного комплексного лечения, а 70% этих больных, которые ранее имели показания к ТЭКС, отказались от этой операции [93].

При прогрессировании ОА зона ОКМ нередко увеличивается и рассматривается, как важный фактор риска для дальнейшего прогрессирования деструкции [167,255,303].

В работах Е.М.Зайцева (2005) показано, что ОКМ и деформация сустава считаются предикторами быстрого прогрессирования заболевания. Это подтверждается на МРТ в исследовании, проведенном Felson D.T. et al. (2003) у 223 пациентов с гонартрозом (МРТ выполняли при поступлении и далее в динамике, через 15 и 30 месяцев).

Также показано, что очаговые повреждения хряща часто находятся в непосредственной близости с зоной ОКМ, и степень деструкции хрящевой ткани увеличивается с интенсивностью сигнала ОКМ. Отмечена тесная связь ОКМ с субхондральными костными кистами (СКК), которые могут развиваться в зоне ОКМ [305,130].

Для информативной визуализации сустава при ОА применяют МРТ. Оценку внутрисуставных изменений производят по международной

классификации WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score), которая расширила границы диагностики [305].

ОКМ определяют, как снижение интенсивности сигнала в изображениях, полученных в режиме T1 (T1w) и усилением интенсивности сигнала в режиме T2 (T2w), а STIR- режим позволяет определить объём отека [268]

Являющийся диагностической находкой у здорового человека и протекающий, как правило, бессимптомно, ОКМ, считают прогностически неблагоприятным фактором риска прогрессирования ОА [379, 318,319].

Аналогичные данные, указывающие на прогрессирование деструктивных изменений, показаны и в исследовании при участии 107 пациентов с гонартрозом. За два года наблюдения установлено, что большая потеря хрящевой ткани была у пациентов женского пола с высоким индексом массы тела, интенсивным болевым синдромом, сужением суставной щели различной степени, поражением менисков и ОКМ [292]. Такие изменения практически всегда приводит к необходимости эндопротезирования коленного сустава [353].

Однако в литературе имеются и другие данные, говорящие, в частности, о том, что ОКМ – не постоянный признак и поэтому не может служить предиктором прогрессирования ОА. В работе Vande Berg, В. С. (1999), основанной на анализе течения заболевания у 72-х пациентов с ОА, динамическое наблюдение с использованием МРТ показало, что ОКМ у 57 больных был преходящим [367].

Клинически ОТМ проявляется в виде возникновения боли, т.к. одной из основных тканей, ответственных за формирование болевого синдрома, является субхондральная кость [371,389,254].

Sowers M. F. et. al. (2003) выделили 4 группы пациентов по 30 человек в каждой:

- 1) с наличием болевого синдрома при ОА;
- 2) отсутствием болевого синдрома при ОА;

3) без значимых визуальных признаков внутрисуставных изменений (начальная стадия ОА), но с болями в суставе;

4) абсолютно здоровые люди.

Было установлено, что ОКМ объемом более 1 см³ чаще встречался у больных первой группы, чем у пациентов других групп [347].

ОКМ является предиктором появления деградации хряща у больных до появления признаков ОА. Так по данным А. Е. Wluka (2009), основанным на исследовании коленных суставов 271 первоначально здоровой женщины, именно у больных, имеющих ОКМ, отмечалось значимое прогрессирование деструкции хряща. Многие авторы считают, что ОКМ ассоциируется не только с ОА, но и с остеонекрозом и болями в покое [211,215]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что ОКМ может быть источником боли при ОА.

Данные морфологических исследований ОКМ малоинформативны. W.A.Thiryayi с соавт. (2008) показали, что поражение кости, называемое ОКМ, фактически не является типичным отеком по гистологическим критериям и характеризуется фиброзом, лимфоцитарным инфильтратом и повышенной васкуляризацией [358].

Ряд авторов [261,382] наблюдали микропереломы в зоне ОКМ, что обуславливает наличие активной регенерации костной ткани и образование остецитов в зоне ОКМ [103].

К. N. Ryu, et al. (2000), S. Y. Kim, et al. (2005) указывают на усиление процесса ремоделирования костной ткани в зоне ОКМ, что является ключом к его спонтанно обратимому течению. а также повышенную концентрацию липоцитов и жировых клеток в зоне ОКМ [261,382,103].

Таким образом, можно предположить, что ОКМ представляет собой локальную область высокого костного метаболизма с повышенной экспрессией цитокинов и ангиогенных факторов, вызванных воспалительным или невоспалительным поражением кости.

Клинически было показано, что поражение костного мозга отёком тесно связано с ухудшением состояния при ОА, а также с усилением боли в коленном суставе [304].

Кроме того, наличие ОКМ связывают с более быстрым прогрессированием дегенерации суставов при ОА и повышенным риском тотальной артропластики коленного сустава [353]. Недавнее исследование использовало анализ материала трепанобиопсии для изучения гистологических характеристик и генетической экспрессии генов в ОКМ. Исследование показало, что боль не только линейно коррелирует с прогрессированием ОА, но также и с изменениями в микросреде субхондрального ОКМ. Анализ ОКМ показал уменьшение объема костного мозга, замещенного плотной волокнистой соединительной тканью, новыми кровеносными сосудами, гиалиновым хрящом и др.

ОКМ был охарактеризован, как область высокой метаболической активности с экспрессией генов, участвующих в усилении болевого синдрома. Таким образом, ОКМ представляет собой локальную область высокого костного метаболизма с повышенным накоплением цитокинов и ангиогенных факторов [233].

1.3. Диагностика и классификация гонартроза.

Клинические проявления.

Болевой синдром является важным фактором при гонартрозе. При этом выделяют несколько видов боли, в том числе «стартовую» (начальную при движениях), при движениях с нагрузкой и без нагрузки, в покое, а также ночные боли [24,18,76,88,115,207,276,317]. Причинами болей являются патологические изменения внутри- и околоуставных структур [16,23,84,138,201,217,251].

Ограничение движений также является одним из ведущих проявлений гонартроза. Первоначально движения ограничены из-за боли, а в последующем при вовлечении в патологический процесс внутри- и околоуставных структур (хрящ, капсула сустава, связки, мениски, мышцы)

формируются миогенные, тендогенные и артрогенные стойкие контрактуры [41,83].

Нестабильность проявляется практически в любом суставе, пораженным ОА. Первые клинические признаки нестабильности появляются при сужении суставной щели свыше 10 %, и по мере прогрессирования процесса с развитием ремодуляции нестабильность возрастает [49,239].

Синовит – это реакция сустава на патологические изменения, проявляющаяся в виде асептического воспаления и сопровождающаяся гиперпродукцией патологически измененной синовиальной жидкости. В то же время, синовит для гонартроза не является обязательным [30,35,65].

Деформация оси конечности – тяжелое патологическое изменение, связанное с ремодуляцией и импрессией костных компонентов сустава. При деформации оси значительно изменяется перераспределение нагрузки на суставные поверхности, она становится еще более неравномерной, что значительно ускоряет прогрессирование ОА.

Лабораторные методы.

В последние годы возросло количество исследований, которые доказывают, что определение уровня олигомерного матричного белка хряща (СОМР) в крови или в синовиальной жидкости при остеоартрозе позволяет оценить степень разрушения хрящевой ткани. Ряд авторов рекомендуют определение уровня СОМР как перспективный метод ранней оценки эффективности терапии, проводимой при ОА [306].

Молекулы СОМР соединяют меж собой коллагеновые волокна, и делают более устойчивой коллагеновую сеть в тканях хряща. При нарушениях хрящевой ткани матричные протеины выходят в синовиальную жидкость, а после поступают в кровь [259].

Исследования показывают, что определение концентрации СОМР при ее увеличении является более чувствительным методом диагностики хрящевого разрушения, чем рентгенологические изменения. Выделение СОМР в кровь

взаимосвязано с обменом в ткани хряща, так как, скорее всего, молекула СОМР играет главную роль в стабилизации хрящевой ткани. [286].

В большинстве исследований у больных ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА) найдена количественная связь между сывороточной концентрацией СОМР и рентгенологическими изменениями суставов. Сывороточные концентрации при начальном проявлении бывают предикторами затяжного или агрессивного течения заболевания (Mansson B. et al., 1995) [259].

По исследованиям M.Picozzi et al. (2002), в 12-месячном плацебо-контролируемом исследовании результативность лечения хондроитинсульфатом 110 больных ОА коленных суставов, из изученных биохимических маркеров (СОМР, пиридинолин, дезоксипиридинолин, кератансульфат, остеокальцин, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, стромелизин) уровень СОМР полностью коррелировал с изменениями ширины суставной щели [306].

В связи с этим стоит отметить, что в крови и синовиальной жидкости при патологических состояниях можно найти нативные молекулы матричного белка. При воспалительных заболеваниях суставов в синовиальной жидкости можно найти низкомолекулярные фрагменты протеина с ММ 50-70 kDa. При дегенеративном нарушении суставов низкомолекулярные фрагменты СОМР находят реже (только у 21% больных ОА, в то время как при РА – у 84%, а при других артритах – у 60% пациентов) (Neidhart M. и соавторстве., 1997) авторы пришли к выводу что одновременное определение маркеров хрящевой деструкции и воспаления допускает проводить дифференцированную терапию заболеваний суставов с учетом варианта поражения (доминирования воспалительных или остеодеструктивных процессов) [286].

Лучевые методы диагностики.

Обязательным «базовым» методом обследования при ОА является рентгенография. На рентгенограммах можно обнаружить диспластические

изменения, нарушение конфигурации костных структур, деформацию оси конечности, явления остеосклероза или кистообразования, наличие остеофитов, изменения суставной щели. Дополнительно, выполняя рентгенограммы в специальных проекциях, можно исследовать пателло-фemorальный сустав, патология которого оказывает большое влияние на формирование дисфункции [10,16,31,120,294].

В то же время многие исследователи отмечали, что жалобы больных на выраженный болевой синдром и дисфункцию не всегда коррелируют с рентгенологической картиной [62,100,286]. Изменения в ряде суставных структур (хрящ, связки, мениски) находятся за границами возможностей их информативной рентгенологической визуализации.

Значительно больше информации получают сегодня, используя такие методы визуализации как МРТ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) [41,48,113,160,379]. Эти методики дают возможность выявить локализацию, площадь и глубину хрящевых дефектов, однако и эти данные не во всех случаях находят подтверждение в ходе последующих операций [8,54]. Методики визуализации постоянно совершенствуются, в связи с чем достоверность в отношении оценки состояния суставного хряща коленного сустава к настоящему времени возросла при УЗИ – с 55 % до 80 %, а при МРТ – с 70-75 % до 90 % [8,17,33, 54, 94,349].

В то же время, современные высокоинформативные методики визуализации позволяют открывать новые горизонты в понимании патогенеза остеоартроза и определении эффективных подходов к его лечению. В частности, одним из ярких примеров таких дополнительных возможностей явилось описанное выше выявление и изучение феномена ОКМ с помощью МРТ [240,305,268].

Артроскопия.

Достоверность артроскопического метода визуализации внутрисуставных структур достигает у опытного врача 100 %. С

исключительно диагностической целью артроскопия в настоящее время применяется редко, однако любое артроскопическое вмешательство всегда начинают с диагностического этапа, в ходе которого уточняют предоперационный диагноз и при необходимости в соответствии с результатами артроскопической ревизии сустава корректируют план операции. [3,13,21,22,73].

Классификации гонартроза.

Классификации ОА изменялись со временем, что связано с увеличением диагностических возможностей медицины. Во второй половине XX века возможности диагностики были ограничены в основном физикальными методами обследования и рентгенографией. На этой основе были сформированы клинические, рентгенологические и клинко-рентгенологические классификации.

Одной из самых известных является клинко-рентгенологическая классификация, предложенная Н.С.Косинской в 1961 году [41], согласно которой выделяют 3 стадии ОА.

По рентгенологической классификации Kellgren-Lawrence [223,224] выделяют следующие стадии гонартроза:

- 0 – рентгенологические признаки отсутствуют;
- I – сомнительные признаки (регулярный субхондральный склероз, проявлением небольших краевых остеофитов);
- II – минимальные изменения (остеосклероз больше выражен, суставная щель сужена, точно выраженных остеофиты);
- III – умеренные изменения (выражен субхондральный остеосклероз, большие краевые остеофиты, небольшое сужение суставной щели);
- IV – выраженные изменения (деформация и дисконгруэнтность суставных поверхностей, суставная щель почти отсутствует).

Одной из первых и хорошо известных классификаций, основанной на артроскопической картине изменений суставного хряща, является классификация R.Outerbridge [294], которая предусматривает 4 степени

тяжести хрящевых поражений. К классификациям, основанным на степени поражения суставного хряща, относят и классификацию В.С.Улиш, 1987 [384], согласно которой выделяют 4 степени поражения хрящевой ткани:

1 легкая степень – изменения хряща без разрушения его целостности.

2 средняя степень – локальные изменения до 50 % глубины.

3 тяжелая степень – локальные изменения более, чем на 50 % глубины

4 степень – глубокое поражение хряща с обнажением субхондральной кости.

Развитие данного подхода оценки патологии хряща дает возможность более точно классифицировать патологию хрящевой ткани. Так, М. Bauer и R. Jackson (1988) [99] выделили 6 типов хрящевых дефектов, а в одной из распространенных классификаций ICRS (International Cartilage Repair Society) [210], выделяют 4 степени разрушения суставного хряща с дополнительным их разделением на 12 подгрупп.

1.4. Лечение гонартроза.

Существует много методов лечения гонартроза – как консервативных, так и оперативных. Из них можно выделить программы разгрузки сустава и соблюдения охранительного режима, физиотерапию, системную фармакотерапию (анальгетики, НПВС, хондропротекторы), локальную терапию (аппликации, параартикулярные и внутрисуставные инъекции), артроскопию, хондропластику, корригирующие остеотомии, эндопротезирование.

Все эти методики широко применяются, досконально изучены и подробно описаны в многочисленных статьях, монографиях, диссертационных исследованиях и учебниках. Поэтому в данном обзоре литературы целесообразно остановиться на разборе методик, имеющих непосредственное отношение к цели нашей работы – использовании обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (Platelet Rich Plasma - PRP) в лечении гонартроза.

Механизмы действия PRP при лечении гонартроза.

В тромбоцитах находятся около 1500 оригинальных белков, которые оказывают влияние на различные физиологические процессы в тканях [150]. К ним относят тромбоцитарные факторы роста, которые включают следующие параметры: фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), VEGF, инсулиноподобный фактор роста (IGF-I, IGF-II), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелиальных клеток (ESGF) и являются основными веществами, обуславливающий терапевтический эффект при применении PRP.

Первые 5 указанных факторов принимают прямое участие в регенеративных процессах, способствуя восстановлению и поддержанию баланса деструктивных процессов в суставном хряще [28,46,51,82,84,89,101,110,134,156,159,170,231,277,300,310,344,420,351,357,359,362,380].

В среднем у здоровых людей концентрация тромбоцитов в норме составляет 300 000/мкл, а в зависимости от используемой методики изготовления PRP их концентрация повышается в 2 - 5 раз [45,51,85,114].

По данным литературы, существует 2 группы методик, использующих обогащённую тромбоцитами аутоплазму при лечении гонартроза:

1. Внутрисуставное введение PRP.
2. Внутрикостное введение PRP в субхондральную зону.

Метод внутрисуставного введения PRP начал применяться сравнительно недавно – первые работы, посвящённые внутрисуставной PRP-терапии, относят к последнему десятилетию XX века. Но и за столь малое время PRP-терапия показала эффективность в отношении стимулирования регенеративных тканевых процессов [11,25,58,64,105,128,144,145,157,161,164,185,186,199,250,269,270,274,280,283, 288,320].

Сегодня является общепризнанным, что PRP-терапия имеет самое широкое поле для эффективного применения в лечении патологии опорно-

двигательной системы. Большинство публикаций на эту тему указывают на положительный эффект при лечении патологий сухожилий, суставов, мышц. Это позволяет рассматривать применение PRP в ряде случаев как альтернативу не только известным консервативным методикам, но и оперативному лечению [9,11,26,27,64,74,75,87,81,175,284,298,316,382,339,341,356].

PRP обладает рядом положительных эффектов такими, как, противовоспалительный, пролиферативный, антидеградативный, анальгетический и антимикробный. Именно данные эффекты обеспечили применения PRP в лечении ОА. Очень важными в лечении гонартроза являются такие свойства PRP, как хондропротекторное (усиление пролиферации хондроцитов и поддержание хрящевого матрикса), противовоспалительное (при внутрисуставном введении PRP снижается уровень интерлейкина 1β (IL- 1β) и фактора некроза опухоли (TNF- α), продуцируемый тромбоцитами сфингозин-1-фосфат ингибирует IL- 1β -индуцированную экспрессию про воспалительных цитокинов), анальгетическое (воздействие на ноцицептивные рецепторы, блокада медиаторов), лубрикативное (активизации синтеза гиалуроновой кислоты и снижение коэффициента трения в суставе за счет усиления секреции лубрицина). Важным является также влияние PRP на адгезию, миграцию и хондрогенную дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток и регенерацию таких компонентов сустава, как мениски и синовиальная оболочка [44,51,52,81,94, 132,169,197,214,226, 231,271,293,322,338,365,389].

Противовоспалительный эффект может быть одним из ключевых элементов в терапевтическом воздействии от введения PRP; он достигается через различные биологические механизмы [369].

Ряд исследователей [381] продемонстрировали в своих работах действие факторов роста в PRP на ликвидацию воспалительного процесса. PRP действует также на механизм окислительного стресса, который влияет на катаболическое состояние СХК [248,361].

Ввиду того, что PRP содержит проангиогенные и профибротические факторы, во время лечения при внутрикостном введении препарата в субхондральные зоны тазобедренного и коленного суставов не было зарегистрировано ни одного патологического роста [327].

Воздействие PRP на субхондральную кость положительно отражается и на состоянии суставного хряща вследствие существующих перекрестных связей.

При гонартрозе к ожидаемым результатам применения PRP относят улучшение обменных процессов в тканях сустава, улучшение подвижности, нормализацию синовиальной среды, что обуславливает противовоспалительный, регенераторный и анальгетический эффекты, способствуя предотвращению прогрессу заболеваний и улучшению функции сустава [29,46,80,83,86,127,147, 183,200,219,227,236,241,302,312,360].

В данное время применяют несколько видов PRP, отличающиеся своим составом по содержанию лейкоцитов, тромбоцитов и фибрина. Данные отличия зависят от времени и скорости центрифугирования аутокрови, а также от толщины слоя препарата, взятого для инъекции из пробирки после центрифугирования. При высокой скорости центрифугирования тромбоциты перемещаются в нижний слой, и плазма при этом становится обедненной этими элементами. С другой стороны, низкая скорость и недолгое время центрифугирования приводят к неполному разделению крови на фракции и проявлению в PRP большого количества эритроцитов и лейкоцитов. Установлено, что контейнер, используемый для получения PRP, в конечном итоге существенно не влияет на концентрацию тромбоцитов в полученной плазме [51,89,222,229,264].

До определенного предела, который определен в 1 000 000 / мкл., допустимо увеличивать концентрацию тромбоцитов в плазме. Повышение концентрации свыше этого предела приводит к не ускорению регенерации тканей, а к их угнетению [51,229].

Уровень противовоспалительных медиаторов зависит от содержания лейкоцитов в PRP. Так, большее количество лейкоцитов приводит к усилению воспалительной реакции. Однако отдельные фракции лейкоцитов могут стимулировать факторы роста. Поэтому отношение к повышенной концентрации лейкоцитов в PRP неоднозначно [51,153,154].

Главным при приготовлении PRP остается активизация тромбоцитов, содержащихся в ней, вследствие чего освобождаются факторы роста. Обладая факторами роста, PRP является источником активных биомолекул, а также транзиторным аутологичным фибриновым каркасом для регенерации всех, в том числе, хрящевой, тканей [326].

К факторам роста относят тромбоциты, лейкоциты, которые активизируются в PRP, обуславливая положительный результат. Попытка ученых классифицировать различные виды PRP с целью стандартизации применения дала противоречивые результаты [267].

К основным активаторам PRP относят экзогенный тромбин и ионы Ca^{2+} , которые входят в PRP. Применение активированной PRP усиливает болевой и воспалительный эффект, что заставляет дифференцированно подходить к показаниям активированного PRP [43, 51].

A.Mishra et al. [158,178] предложили классификацию, которая учитывает состав PRP и технологии изготовления. При этом выделяют 4 ее типа

1-й тип – PRP с повышенным содержанием лейкоцитов (L-PRP) без активации;

2-й тип – L-PRP с активацией;

3-й тип – PRP с минимальным количеством лейкоцитов (LP-PRP) без активации;

4-й тип - LP-PRP с активацией.

Каждый из этих типов подразделяется на 2 подтипа в зависимости от содержания в них тромбоцитов: подтип А (с концентрацией тромбоцитов,

повышенной по отношению к нативной плазме в 5 раз) и подтип Б (с повышением концентрации тромбоцитов меньше, чем в 5 раз).

Для внутрисуставной терапии ОА, по данным этих авторов, наиболее целесообразно использовать активированную PRP с высокой концентрацией тромбоцитов и с низкой концентрацией лейкоцитов.

Внутрисуставная инъекционная терапия гонартроза с применением PRP.

До настоящего времени нет единой общепринятой методики проведения курса лечения PRP. Интервалы между процедурами составляют от 1 до 4 недель, а рекомендованное количество внутрисуставных инъекций варьирует от 1-го до 3-х [150].

Хотя, по доминирующему мнению, для полноценной реализации ожидаемого эффекта нужно, как минимум, 3 недели, некоторые авторы рекомендуют более короткие интервалы между инъекциями [46,50,172,184,191,236,275,340,374].

Большинство авторов представляют результаты лечения больных молодого и среднего возраста, а вопросы лечения пожилых больных с тяжелыми формами гонартроза представлены лишь в единичных работах [53,46,50,226, 236,288,310]

Следует подчеркнуть, что успех лечения зависит не только от характеристики PRP, но и от правильной методики ее применения. Некорректное использование PRP приводит к неэффективному биологическому ответу и, как следствие этого, к неудовлетворительному клиническому исходу.

Многие авторы отмечают несомненное преимущество использования внутрисуставных инъекций PRP в лечении пациентов с остеоартрозом перед другими методами [53,29,46,81,89,234,227,185,331,334,348,368].

Sanchez et al. [326] опубликовали предварительные результаты лечения 14 пациентов с тяжелым гонартрозом внутрисуставными введениями 8 мл бедной лейкоцитарной PRP в сочетании с субхондральными внутрикостными

введениями 5 мл PRP в медиальный мышцелок большеберцовой кости и медиальный мышцелок бедра под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОПа). Через 7 и 14 дней после начала лечения были произведены ещё 2 внутрисуставные введения PRP. При анализе результатов лечения через 6 месяцев у всех больных получены статистически значимое снижение боли по шкале KOOS (от исходного $61.55 \pm 14,11$ и через 6 месяцев $74.60 \pm 19,19$ при $p= 0.008$), а также улучшение по всем другим параметрам шкалы KOOS.

Внутрисуставные инъекции, достигая хряща и синовиальной мембраны, способствуют изменению биологической среды коленного сустава, что замедляет прогрессирование ОА и модулирует клинические симптомы. Однако, при таком лечении препарат не достигает субхондральной кости, которая является ключевым элементом в патогенезе ОА [326]. Вместе с тем, как уже упоминалось, связь суставного хряща с субхондральной костью в составе единого остеохондрального комплекса несомненна, и роль субхондральной кости в патогенезе остеоартроза нельзя не учитывать в разработке эффективных методик лечения [97].

По-видимому, следует активно воздействовать и на субхондральную кость, как на одно из ведущих звеньев патогенеза ОА. Вместе с тем, исследований, которые бы изучали роль субхондральной кости в патогенезе ОА и эффективность использования PRP при внутрикостном введении отдельно или в сочетании с внутрисуставным введением PRP и гиалуроновой кислоты, крайне мало.

Внутрикостная инъекционная терапия гонартроза с применением PRP.

Впервые методика внутрисуставного введения PRP в сочетании с внутрикостным была применена M.Sánchez et al. [327]. Автор основывался на том, что если внутрисуставное введение PRP помогает пациентам с ОА, то его сочетание с внутрикостными инъекциями повысит эффективность. Этот

результат можно объяснить, если понять суть эффекта от воздействия PRP на субхондральную зону для лечения ОКМ при ОА [140].

В последние годы такой подход получил теоретическое обоснование.

Внутрикостное введение PRP может достигать биологического эффекта, стимулируя мезенхимальные стволовые клетки (МСК) субсердальных ниш кости. Исследование Kruger et al. показали, что PRP усиливает миграцию и стимулирует хондрогенную дифференцировку человеческих субхондральных клеток-предшественников [230].

Исследования [281] показали, что субхондральное введение в сочетании с внутрисуставным применением PRP снижает количество МСК в синовиальной жидкости при гонартрозе. Вместе с тем, только одно внутрисуставное введение не вызывало изменений МСК в синовиальной жидкости, что доказывает потенциальную роль субхондрального введения PRP в модуляции внутрисуставной среды.

Стоит отметить, что высокие уровни МСК в синовиальной жидкости связаны с более тяжёлым течением ОА у больных с дисфункциональными или стареющими суставами. Считается, что снижение концентрации МСК в синовиальной жидкости после введения PRP возвращает уровень МСК к норме [337].

Воздействие на дисбаланс в субхондральной зоне влияет на поведение МСК, которые координируют ремоделирование костей. Модулирующее действие PRP снижает избыточную экспрессию трансформирующего фактора бета (TGF- β), ответственного за абберантные (негативные) воздействия МСК при гонартрозе. Было достигнуто ослабление дегенерации суставного хряща путем ингибирования передачи сигналов TGF- β в позитивных МСК, присутствующих в субхондральной кости [388].

Исследования *in vivo* показали, что внутрикостное введение PRP замедляло старение МСК, восстанавливая клеточный потенциал, усиливая остеогенез и предотвращая окислительный стресс [247].

В 2018 году Sánchez et al. [328] опубликовали сравнительные данные исходов клинического применения у 60 больных с тяжёлым гонартозом однократного внутрисуставного введения PRP (группа IA) и однократного внутрисуставного введения PRP в сочетании с внутрикостным введением PRP (группа IO + IA) через 2, 6 и 12 месяцев. Анализ результатов во все сроки наблюдения показал статистически значимое преимущество при сочетанном внутрисуставном и внутрикостном введении PRP.

Su et al. [350] дополнительно изучили эффект от внутрисуставного и внутрикостного введения PRP при лечении 86 пациентов с гонартрозом. Пациентам в группе А выполняли внутрисуставные и внутрикостные инъекции PRP два раза с 2-х недельным интервалом, пациентам группы В – только внутрисуставные инъекции PRP два раза с интервалом 14 дней, и пациентам группы С – 5 внутрисуставных инъекций кислоты с интервалом 7 дней. Сочетание внутрисуставных и внутрикостных инъекций привело к существенно лучшим клиническим исходам, достижению лучших и более устойчивых показателей по шкалам ВАШ и WOMAC, улучшению качества жизни в течение 18 месяцев. Аналогичные данные были получены Sánchez M. et al. [326].

Эксперименты на животных при введении в субхондральную зону алендроната и золендроновой кислоты показали улучшение качества кости, а также способствовало предотвращению потери хрящевой ткани [101].

Купирование отека костного мозга.

В последние годы было предложено много методов лечения ОКМ, включающих оперативные и консервативные методы:

К оперативным методам относят остеоперфорацию и хондропластику. Положительный эффект этих операций основан на том, что развитие ОКМ обусловлено снижением микроциркуляции. Это приводит к ишемии и повышению внутрикостного давления [93.311]. Существуют публикации, в которых показано, что после остеоперфорации и хондропластики

значительно уменьшается боль, улучшается функция сустава и амплитуда движений [372,233,311,216,140].

Ряд ученых [383,204] описали положительный эффект от введения после остеоперфорации в зону остеонекроза аутологичных стволовых клеток. В исследованиях Р. Hernigou et al. (2015) приводятся данные о положительном результате после внутривенного введения аутологичных и аллогенных стволовых клеток при ОКМ и остеонекрозе. Осложнения после этих методов были минимальные, однако результаты авторы оценивают по-разному [136,177].

Консервативные методы включают физиотерапию, главным образом, ударно-волновую [244,146], а также использование различных фармацевтических препаратов (бисфосфонаты, простагландины).

Изучение комбинированных методик лечения было предпринято J. Veskmann, et al. В 2013 году. Авторами проведено исследование по изучению эффективности консервативного (илопрост), оперативного (остеоперфорация) и сочетанных (оперативного и консервативного) методов. Во всех трех группах отмечены положительные результаты, но в группе сочетанного метода они были наилучшие.

Таким образом, изучение данных литературы показало, что отек костного мозга имеет чёткую корреляционную связь с состоянием суставного хряща, усилением болевого синдрома и прогрессированием ОА.

В проанализированной литературе выражается мнение, что введение PRP в субхондральную кость стимулирует биологические процессы, нивелирует явления воспаления и приводит к улучшению клинического течения гонартроза. Однако отсутствие четкого понимания патогенеза ОКМ диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с целью определения наиболее эффективных методов лечения.

Необходимо также отметить отсутствие объективно обоснованной общепризнанной методики введения PRP в субхондральную кость, нет данных по особенностям восстановительного периода. Оценки результатов

лечения неоднозначны и не всегда соответствуют критериям статистической значимости.

Эти обстоятельства обусловили актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. Материал и методы.

В клинике травматологии, ортопедии и патологии суставов УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет) под нашим наблюдением в период с 2016 по 2020 гг. находилось 62 больных в возрасте от 40 до 77 лет с верифицированным деформирующим остеоартрозом коленного сустава, которым с лечебной целью в субхондральную кость вводили обогащенную тромбоцитами аутоплазму (PRP).

Критерии включения в исследование:

- Возраст не меньше 18 лет;
- Верифицированный остеоартроз коленного сустава II-IV ст. по рентгенологической классификации Kellgren-Lawrence;
- Боль в суставах не менее 3,5 баллов по 10-балльной шкале ВАШ;
- Психическая адекватность, способность к сотрудничеству и выполнению рекомендаций врача;

Критерии невключения:

- значения индекса массы тела ≥ 40 (ожирение III-IV степени);
- множественные поражения суставов;
- системные аутоиммунные заболевания, плохо контролируемый сахарный диабет (гликозилированного гемоглобина выше 9%), заболевания крови, нарушения свертывающей системы, проведение иммуносупрессивной терапии и/или варфарина или других антикоагулянтов;
- выраженные деформации и/или нестабильность коленного сустава, требующие хирургической коррекции;
- артроскопия, выполненная менее, чем за 1 год до начала лечения;

- введение гиалуроновой кислоты или кортикостероидов в течение последних 6 месяцев.

Критерии исключения:

- Отсутствие возможности динамического наблюдения и контроля в течение установленного срока (3 месяца).
- Отказ пациента от предложенного плана лечения или дальнейшего участия в исследовании;

Все пациенты дали письменное информированное согласие на включение их в исследование, согласованно требованиям Локального Комитета по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский университет) № 03-19 от 13.02.2019 г.

2.1. Характеристика пациентов.

Пациентов разделили на 3 группы.

В первую группу вошли 17 пациентов, у которых на МРТ были выявлены очаги локального воспаления в виде ОКМ в соответствии с международной классификацией WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score). Этим пациентам вводили PRP в область выявленного очага.

Во вторую группу вошли 27 пациентов с верифицированным гонартрозом, у которых очаги ОКМ выявлены не были. Этим пациентам PRP вводили в костную ткань, непосредственно подлежащую зоне наиболее выраженного субхондрального склероза.

В третью группу вошли 18 пациентов, у которых при обследовании были выявлены повреждения менисков, требующими артроскопического вмешательства. Этим пациентам проводили артроскопическую менискэктомию, дебридмент и санацию сустава. PRP вводили в зону субхондральной кости непосредственно подлежащей очагу наиболее выраженной хондромалиции, определенному в ходе артроскопии.

Среди всех наших 62 пациентов преобладали женщины (58,1 %), однако в 3-й группе (где выявлены повреждения менисков), наоборот, отмечено

преобладание мужчин (55,6 %), что связано, очевидно, с их большей физической активностью (табл.2.1).

Возраст пациентов находился в диапазоне от 40 до 77 лет, причем большинство женщин (72,2 %) были нетрудоспособного возраста, тогда как 76,9 % мужчин имели трудоспособный возраст (табл.2.2).

Таблица 2.1. Гендерная принадлежность пациентов.

Пол	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
Женщины	10 (58,8 %)	18 (66,7 %)	8 (44,4 %)	36 (58,1 %)
Мужчины	7 (41,2 %)	9 (33,3 %)	10 (55,6 %)	26 (41,9 %)
Итого:	17 (100 %)	27 (100 %)	18 (100 %)	62 (100 %)

Таблица 2.2. Возраст пациентов.

Пол	Возраст (лет)					Всего больных	Средний возраст
	40-50	51-55	56-60	60-70	> 70		
Женщины	5	5	10	11	4	36	57,6
Мужчины	5	8	7	5	1	26	55,9
Итого:	10	13	17	16	5	62	56,9

Таким образом, общее количество нетрудоспособных пациентов (женщины от 55 лет, а мужчины – от 60 лет) составило 32 человека, или 51,6 %, а средний возраст – 56,9 лет.

В группах наблюдения средний возраст существенно не отличался (рис.2.1).

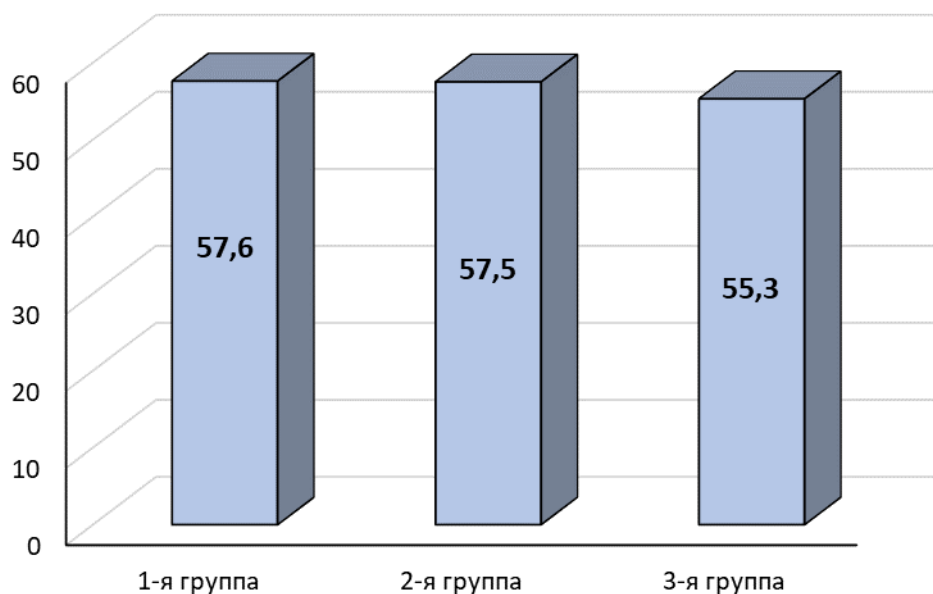


Рис.2.1. Средний возраст пациентов в группах наблюдения.

Учитывая возраст пострадавших, важное значение при поступлении придавали полноценной диагностике хронической сопутствующей соматической патологии, которая была выявлена у 32 (51,6%) наших больных. В случаях полиморбидности у каждого пациента была выделена главная сопутствующая патология, представленная в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Ведущая сопутствующая патология.

Заболевания	Количество больных	%
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	10	31,4
Патология органов дыхания	8	25,0
Патология мочевой системы	6	18,7
Патология органов пищеварения	6	18,7
Сахарный диабет	2	6,2
Итого:	32	100

Как видно из таблицы, на первых местах в структуре ведущей сопутствующей патологии стоят заболевания сердечно-сосудистой (31,4%) и бронхолегочной (25,0 %) систем. У всех пациентов сопутствующая патология была в стадии компенсации и не препятствовала предлагаемой методике лечения.

До обращения в нашу клинику наблюдавшиеся пациенты имели достаточно длительный анамнез: большинство (53,2 %) от 2 до 4 лет, однако у 12 человек (19,4 %) первые симптомы заболевания коленного сустава отмечены в сроки свыше 7 лет (табл.2.4).

Таблица 2.4. Длительность анамнеза

Сроки (лет)	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
До 2	1 (5,9 %)	0	2 (11,1 %)	3 (4,8 %)
От 2 - 4	7 (41,2 %)	13 (48,2 %)	13 (72,2 %)	33 (53,2 %)
От 5 - 7	4 (23,5 %)	9 (33,3 %)	1 (5,6 %)	14 (22,6 %)
> 7	5 (29,4 %)	5(18,5 %)	2 (11,1 %)	12 (19,4 %)
Итого:	17 (100 %)	27 (100 %)	18 (100 %)	62 (100 %)
Средний срок	5,1 года	4,9 года	3,6 года	4,3 года

Сроки, прошедшие с момента появления первых отчетливых жалоб на боли в коленном суставе, варьировали от 1,5 до 10 лет и в среднем составили 4,3 года.

До поступления в клинику всем пациентам проводилось консервативное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, хондропротекторами, курсами физиопроцедур, санаторно-курортное. У 27 пациентов (43,5 %) в процессе лечения выполняли внутрисуставные введения гормональных препаратов, хондропротекторов и синовиальных протезов.

У 26 больных (41,9%) проводимая консервативная терапия дала лишь кратковременное улучшение, продолжающееся не более 2 месяцев и не позволившее добиться полного купирования болевого синдрома. У 36 (58,1%) пациентов улучшения после проводимого лечения отмечено не было.

Все пациенты использовали при ходьбе дополнительную опору: 56 человек пользовались тростью (90,2%), а 6 человек (9,8 %) – костылями.

Индекс массы тела (ИМТ) является важным фактором, способствующим как развитию, так и прогрессированию гонартроза, а также может быть одной из причин осложнений в процессе лечения. Кроме того, ожирение III и особенно IV степени сопровождается, как правило,

выраженным гормональным дисбалансом, сахарным диабетом. В связи с этим ожирение III-IV степени ($ИМТ \geq 40$) мы считали критерием невключения в наше исследование.

Для расчета индекса массы тела использовали общепринятую формулу: масса тела в кг (m) делится на рост в метрах (h), возведенный во вторую степень. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила следующую классификацию значений ИМТ для лиц старше 25 лет: ниже 18,5 — наблюдается дефицит массы, от 18,5 до 24,99 — нормальная масса, от 25 до 29,99 — избыточная масса тела (предожирение), от 30 до 34,99 — ожирение 1 степени, от 35 до 39,9 — ожирение 2 степени, более 40 — 40,99 ожирение 3 степени, более 41 — ожирение 4 степени.

С увеличением ИМТ повышается риск любых инвазивных действий, в том числе — операций. Так, при ожирении I степени риск оценивается, как повышенный, при II степени — высокий, а при III степени — очень высокий (Лычагин А.В., 2017). При выявлении в ходе первичной консультации в поликлинике ИМТ более 29 перед началом лечения больным давали рекомендации по снижению массы тела, однако у части пациентов, несмотря на наши рекомендации, снижения веса тела до нормального ИМТ достигнуть не удалось. Из пациентов, включенных в исследование, у 5 человек констатирована избыточная масса тела, а у 3 — ожирение I степени.

2.2. Методы обследования.

При обследовании были применены клинические, лабораторные и лучевые (рентгенография, МРТ) методы обследования, а также анкетирование пациентов по шкалам ВАШ, WOMAC, KOOS. Обследование проводили перед началом лечения, а также через 1 и 3 месяца.

Особо следует отметить лабораторное определение олигомерного матричного белка хряща (COMP) в венозной крови в эти же сроки. Этот показатель, по мнению ряда авторов, является биомаркером деструктивных изменений суставного хряща при остеоартрозе [306,286,259]. Проводили сбор

экземпляров сыворотки крови (до операции, через 1 и 3 месяца после), которые замораживали при температуре «-70°C».

Количественную оценку СОМР в сыворотке крови проводили в динамике (до операции и через 1 и 3 месяца) методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein ELISA (“BioVendor”, Германия) согласно инструкции фирмы-изготовителя. Полученные результаты сравнивали данными группы контроля (17 здоровых респондентов).

Клинико-лабораторное обследование.

При поступлении в клинику тщательно собирали анамнез. Хроническая стадия гонартроза характеризовалась наличием болей различной интенсивности и локализации, усиливающиеся при физической нагрузке, наличием синовита и атрофии мышц бедра. При вторичном гонартрозе наиболее часто отмечали сочетание застарелых повреждений менисков и связочного аппарата.

Характерным признаком поражения хрящевой поверхности надколенника являлся выраженный болевой синдром при движениях, сопровождающийся крепитацией. Это объясняется дегенеративно-дистрофическими изменениями суставной поверхности, при которых боль возникает как постоянная реакция на любую нагрузку.

Болевой синдром оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале – ВАШ (0 баллов – боли нет, 10 баллов – максимальная боль). В наших наблюдениях перед началом лечения оценка пациентами интенсивности боли находилась в интервале от 3,8 до 8,9 баллов, и в среднем составила 5,6 балла (табл.2.5).

Таблица 2.5. Интенсивность боли (по ВАШ)

ВАШ	Характеристика	1 группа	2 группа	3 группа	Всего
0-0,5 баллов	Отсутствие боли	-	-	-	-
0,6-3,5 баллов	Умеренная боль	-	-	-	-
3,6-5,5 баллов	Выраженная боль	10 (58,8 %)	7 (25,9 %)	10 (55,6 %)	27 (43,5%)

5,6-7,5 баллов	Сильная боль	4 (23,6 %)	16 (59,3 %)	5 (27,8 %)	25 (40,3%)
7,6-10 баллов	Очень сильная боль	3 (17,6 %)	4 (14,8 %)	3 (16,6 %)	10 (16,2%)
Всего		17 (100 %)	27 (100 %)	18 (100 %)	62 (100 %)
Среднее значение показателя боли		5,3 балла	5,8 балла	5,6 балла	5,6 балла

Таким образом, средние значения показателей интенсивности боли в группах наблюдения находились на границе оценочных диапазонов «выраженная» и «сильная» боль, отличаясь не более, чем на 0,5 балла, что не является клинически значимым различием.

Припухлость сустава (синовит) различной интенсивности отмечен у 18 человек (29,1%). У остальных больных на день осмотра выпот в суставе не было, но, по данным анамнеза, отмечался ранее после физических нагрузок.

Ограничения амплитуды движений выявлены у 43 пациентов (69,4 %). Ограничение менее 5° считали умеренным, от 6 до 15° - выраженным, свыше 15° - резко выраженным. Выраженные ограничения отмечены у 3 пациентов 3-й группы, умеренные – у 40 пациентов.

Гипотрофия мышц отмечена у всех больных за счет медиальной порции четырехглавой мышцы бедра, при этом выраженная гипотрофия (более 3 см) - у 51 пациента (82,3 %).

Выраженной нестабильности коленного сустава, требовавшей дополнительной внешней фиксации при нагрузке, у наших пациентов не было, так как такая нестабильность, как правило, требует хирургической коррекции, а это являлось одним из критериев невключения в исследование.

Стандартное лабораторное обследование проводили всем нашим больным. Оно включало общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение группы крови и Rh-фактора, анализы крови на ВИЧ, RW, Hbs Ag, ЭКГ, рентгенографию (скопию) грудной клетки. Только после проведения всестороннего комплексного обследования, выявления или исключения сопутствующих соматических заболеваний и отсутствия противопоказаний выставляли показания к нашему лечению. В

соответствии с критериями невключения существенных отклонений от норм у наших больных не отмечено. Несущественные отклонения от нормы корректировались после консультаций терапевта, хирурга, невропатолога, эндокринолога.

Определение Олигомерного матричного белка хряща – Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP).

Количественное определение COMP в сыворотке крови проводили до начала лечения, а также через 1 и 3 месяца методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein ELISA (“BioVendor”, Германия) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Поскольку содержание COMP в сыворотке крови считают маркером деструктивных процессов, происходящих в суставном хряще при остеоартрозе, полученные данные соответствуют общей характеристике групп наблюдения. Так, в 1-й группе ведущей причиной клинических проявлений был отек костного мозга при относительно сохранных суставных поверхностях и тканях сустава. Поэтому средний показатель COMP в 1-й группе, характеризующий активность процесса деструкции суставного хряща, хотя и был повышен более, чем в 2 раза в сравнении с нормой, тем не менее значительно (253 нг/мл) уступал аналогичному показателю во 2-й группе, где главной причиной проблем, беспокоящих пациентов, была именно ремодуляция суставных поверхностей с деформацией и очагами хондромалиции. В третьей же группе, где главной причиной на фоне остеоартроза явилось повреждение менисков, вызывающее механические препятствия движениям в суставе, средний показатель COMP был хотя и на 90 нг/мл выше, чем в 1-й группе, но существенно (163 нг/мл) уступал таковому во 2-й группе (рис.2.2).

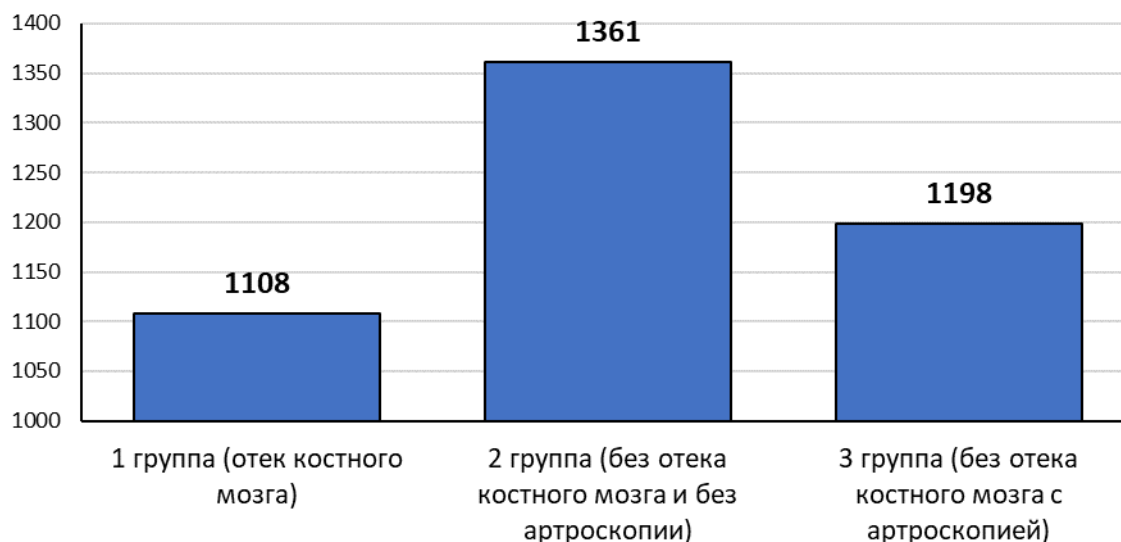


Рис.2.2. Средние значения начальных показателей COMP (в нг/мл).

Рентгенография.

Важными для диагностики гонартроза является рентгенологическое исследование. Однако следует отметить, что данное исследование не всегда позволяет получить полную картину изменений, характерных для остеоартроза. Так, например, судить об изменениях суставного хряща, связочного аппарата по данным рентгенографии не представляется возможным.

Рентгенологическое обследование проводили на аппарате Duo – Diagnost SN 0200602 фирмы Phillips, производство Германии, выпуск 2002 года. Он обладает всеми возможностями лучших аппаратов. Снимки выполняли в прямой и боковой стандартной проекциях.

Обследование проводили непосредственно до введения препарата, через 15 и 30 дней после начала лечения.

Одним из первых признаков остеоартроза, определяемых на рентгенограмме, обычно бывают остеофиты и склерозирование субхондральной кости.

Однако основным критерием гонартроза являются признаки поражения хрящевой ткани. Поскольку прямая визуализация суставного хряща с помощью рентгенографии малоинформативна, на рентгенограммах определяли сужение суставной щели как косвенной признак поражения

хряща. При проведении рентгенографии очень важно соблюдать стандартные условия для выявления сужения щели коленного сустава, к которым относятся следующие;

1. При гонартрозе суставная щель значительно шире в положении лежа, чем в положении стоя, таким образом снимок в переднезадней проекции должен выполняться в положении пациента стоя.

2. При сгибании коленного сустава на 10 градусов на снимке в прямой проекции суставной щели сужается на 25%, таким образом при рентгенографии в прямой проекции сустав должен быть максимально разогнут.

3. Для проведения бокового снимка необходимо производить флексию в суставе на 45 градусов для оценки большеберцовой кости и надколенника.

4. Рекомендуется в прямой проекции наружная ротация стопы на 15 градусов, чтобы вырезка бедренной кости совпадала с межмышелковым бугорком большеберцовой кости (рис.2.3).



Рис. 2.3. Рентгенограммы пациента с гонартрозом II степени по Kelgren-Lawrence (боковая и прямая проекции)

Из 62 пациентов, вошедших в наше исследование, 34 человека (54,8 %) имели II степень тяжести остеоартроза по классификации Kelgren-Lawrence, а 28 человек (45,2 %) – III степень, причем в 1 группе констатирована

преимущественно II степень (82,4 %), а во 2-й группе – III степень (63,0 %) (табл.2.6).

Таблица 2.6. Степени тяжести остеоартроза по рентгенологической классификации Kelgren-Lawrence.

Степень по Kelgren-Lawrence	1 группа	2 группа	3 группа	Всего
II	14 (82,4 %)	9 (33,3 %)	10 (55,6 %)	33 (53,2 %)
III	3 (17,6 %)	15 (55,6 %)	8 (44,4 %)	26 (42,0 %)
IV	--	3 (11,1 %)	--	3 (4,8 %)
Всего	17 (100 %)	27 (100 %)	18 (100 %)	62 (100 %)

Магнитно-резонансная томография.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет визуализировать как костные, так и мягкотканые структуры сустава. МРТ является наиболее информативным методом обследования больных с гонартрозом. С помощью МРТ можно обнаружить ранние изменения хрящевой ткани и сопутствующие поражения связочного аппарата, менисков.

По результатам МРТ установлено, в частности, что при тяжелых формах гонартроза деструктивным изменениям подвергаются связочный аппарат, капсула сустава, сухожилия и мышцы подколенной области. Эти важные патологические изменения необходимо учитывать при определении тактики лечения.

Однако в рамках нашего исследования особое внимание мы уделяли выявлению очагов ОКМ в субхондральных отделах костей, формирующих коленный сустав. В 17 случаях такие очаги были выявлены, что дало основание выделить этих пациентов в 1-ю группу наблюдения (рис.2.3)



Рис.2.3. Отек костного мозга на МРТ.

Анкетирование пациентов.

Мы применили 2 международных шкалы (WOMAC и KOOS), совокупность которых, на наш взгляд, позволяет составить достаточно полное впечатление о функциональном состоянии коленного сустава. Пациенты заполняли опросники перед началом лечения, через 1 и 3 месяца.

Шкалу WOMAC (Western Ontario and Mc-Master Universities Arthrose index) является общепринятым опросником-анкетой, предназначенным для оценки симптомов и функции сустава самими пациентами с помощью 24 вопросов, распределенных по трем разделам. Первый раздел содержит 5 вопросов, позволяющих оценить болевой синдром, второй раздел содержит 2 вопроса с оценкой степени ригидности сустава, третий раздел содержит 17

вопросов, касающихся проявлений физической активности и ограничения подвижности (таблица 2.7).

Таблица 2.7. Опросник по шкале WOMAC.

Дискомфорт или боль во время ночного отдыха в постели	Баллы.
Незначительная или нет	0
в определенном положении или только при движениях	1
Без движений	2
Уменьшающаяся в интенсивности боль после подъема с постели или утренняя скованность	
От несколько секунд до 1 минута	0
От 1 минуты до 15 минут	1
В течение 30 минут после стояния	0 или 1
Функция	
Нет	0
после прохождения определенного расстояния	1
Сразу после начала движения и возрастающая интенсивность при продолжении движений	2
При продолжительном сидении (2 часа)	0 или 1
Проходимое расстояние несмотря на боль	
Нет ограничений	0
С затруднением при прохождении более 1 км.	1
При прохождении около 1 км примерно за 15 мин	2
При прохождении от 500 до 600 м примерно за 8 – 15 минут	3
при прохождении от 300 до 500 м	4
при прохождении от 100 до 300 м	5
при прохождении менее 100 м	6
С одной костылем или тростью	1
С двумя костылями или тростями	2
Повседневная активность в жизни	
Наклонившись вперед, надеть носки	0...2
Поднять что-то из предметов с пола	0...2
Спуститься и подняться по лестнице	0...2
Выйти из автомобиля и сесть в нем	0...2

* Способ оценки: без затруднений — 0, с затруднениями — 1, невозможно — 2.

Резюмируя данные шкалы WOMAC, следует отметить, что основными критериями оценки результатов лечения были болевой синдром, темпы восстановления функции суставов и степень активности больных.

Баллы, полученные при заполнении анкеты WOMAC, суммируются, на основе чего формируется оценка общего состояния сустава:

60 - 100 баллов – неудовлетворительно,

40- 60 баллов – удовлетворительно,

20- 40 баллов – хорошо,

0- 20 баллов – отлично.

Анализ по данным параметрам WOMAC в нашем исследовании проводился на интернет ресурсе (www.orthopedicscore.com). Эти же параметры определяли в ходе динамического наблюдения через 1 и 3 месяца.

Шкала KOOS (KNEE INJURY AND OSTEOARTHRITIS OUTCOME SCORE - E.M.Roos с соавт.,1998),

Для оценки функции коленного сустава было создано в качестве инструмента, произведено из 5 субшкал:

1. симптомы,
2. боль,
3. активность повседневной жизни,
4. спорт и отдых,
5. качества жизни.

Это позволить оценить состояния больного за последнюю неделю, предлагаются 4 варианта ответов, которые оцениваются в баллах от 0 до 4:

- чрезмерно, невыносимо, всегда – 4 балла,
- часто, сильно, ежедневно – 3 балла,
- иногда, умеренно, еженедельно – 2 балла,
- редко, незначительно, ежемесячно – 1 балл,
- никогда или нет – 0 баллов.

Для каждого раздела вычисляется общий балл, после чего, согласно формулам пересчета, определяется его процент от минимального 0 (худший результат) до максимального 100 (лучший результат).

Результат опросника KOOS (как общий, так и по отдельным разделам) был оценен таким образом;

1. в диапазоне от 89 до 100 баллов отличный
2. в диапазоне от 77 до 88 баллов хороший
3. в диапазоне от 65 до 76 баллов удовлетворительный и
4. в диапазоне от 0 до 64 баллов неудовлетворительный (таблица 2.8).

Таблица 2.8. Опросник по шкале KOOS.

1. За последнюю неделю СИМПТОМЫ.
1. Отекает ли ваш коленный сустав?
2. При движении коленного сустава слышите ли вы щелчки или другие звуки?
3. Ощущаете ли вы инородного тела в суставе во время движения?
4. Выпрямить ногу в коленном суставе полностью?
5. Согнуть ногу в коленном суставе полностью?
6. Утром насколько выражена тугоподвижность вашего коленного сустава?
7. Насколько выражена тугоподвижность вашего коленного сустава после отдыха в течение дня, сидения или лежания?
2. За последнюю неделю БОЛЬ.
1. Как часто вы испытываете боль в коленном суставе?
2. При вращении на ноге и поворотах (коленном суставе), насколько выражена боль?
3. Когда вы полностью выпрямляете ногу в коленном суставе, насколько выражена боль?
4. При полном сгибании ноги в коленном суставе, насколько выражена боль?
5. При ходьбе по ровной поверхности, насколько выражена боль?
6. При подъеме или спуске по лестнице, насколько выражена боль?
7. Лежа в кровати по ночам, насколько выражена боль?
8. В положении сидя или лежа, насколько выражена боль?
9. В положении стоя прямо, насколько выражена боль?
3. За последнюю неделю АКТИВНОСТЬ ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ.
1. Спускаться по лестнице трудно ли?
2. Подниматься по лестнице трудно ли?
3. Подниматься из положения сидя трудно ли?
4. Стоять трудно ли?
5. Нагибаться к полу трудно ли?
6. Шагать по ровной поверхности трудно ли?
7. Садиться/высаживаться из автомобиля трудно ли?
8. Делать покупки в магазинах трудно ли?
9. Надевать носки/чулки трудно ли?
10. Подниматься с кровати трудно ли?
11. Снимать носки/чулки трудно ли?
12. Лежать в кровати трудно ли?
13. Входить /выходить из ванны трудно ли?
14. Сидеть трудно ли?
15. Садиться на / встать с сидения унитаза трудно ли?
16. Выполнять тяжелую домашнюю работу трудно ли?

17.Выполнять легкую домашнюю работу трудно ли?
4.За последнюю неделю СПОРТ И ОТДЫХ
1.Приседать трудно ли?
2.Бегать трудно ли?
3.Прыгать трудно ли?
4.Вращаться/поворачиваться на больной ноге трудно ли?
5.Становиться на колени трудно ли?
5.За последнюю неделю КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
1.Осознаете ли вы проблемы, связанные с вашим коленным суставом?
2.Чтобы избежать выполнения предположительно нарушенных видов деятельности, изменили ли вы ваш образ жизни?
3.Обеспокоены ли вы теми ограничениями, которые обусловлены вашим коленным суставом?
4.Насколько сильно затруднена ваша жизнь из-за вашего коленного сустава?

Анализ по данным параметрам KOOS в нашем исследовании проводился на интернет ресурсе (www.orthopedicscore.com). Эти же параметры определяли в ходе динамического наблюдения через 1 и 3 месяца.

В наших наблюдениях к началу лечения средние показатели шкал WOMAC и KOOS определялись на следующем уровне (табл.2.9).

Таблица 2.9. Средние значения показателей шкал WOMAC и KOOS перед началом лечения

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
WOMAC	42,62 ± 12,85	44,46 ± 13,15	48,72 ± 18,97	45,19 ± 14,76
KOOS	52,78 ± 13,38	51,45 ± 11,25	43,20 ± 18,72	49,42 ± 14,00

2.3. Методы статистической обработки.

Для статистической обработки полученных нами данных использовали пакет программ STATISTICA 12,0, а также при помощи персонального компьютера, использовали средства Excel, который входит в пакет программ Microsoft Office 2010 [54].

Достоверности нулевой статистической гипотезы и его критический уровень принимали равным или менее 0,05.

Анализ по данным параметрам KOOS и WOMAC в нашем исследовании проводился на интернет ресурсе (www.orthopedicscore.com). Эти же параметры определяли в ходе динамического наблюдения через 1 и 3 месяца.

ГЛАВА 3. МЕТОДИКА ВНУТРИКОСТНОЙ PRP-ТЕРАПИИ.

При выборе метода лечения мы исходили из того, что в выявленной с помощью МРТ зоне отёка субхондральной кости протекают процессы острого воспаления на фоне нарушений локальной микроциркуляции. Поэтому перед нами стояла задача купирования этого воспаления в русле регенераторного процесса, с восстановлением адекватного кровообращения в субхондральной зоне суставного хряща, восстановлением нормального метаболизма хондроцитов и всего процесса репродукции хрящевого матрикса. Для выполнения этой задачи был определен метод внутрикостного введения в зону воспаления и отёка костной ткани обогащённой тромбоцитами плазмы в концентрации до 1 миллиона тромбоцитов в 1 кубическом микролитре, что может обеспечить не только ингибирование провоспалительных цитокинов и воспалительного процесса в целом, но и способствовать восстановлению микроциркуляции за счёт ангиогенетических факторов, содержащихся в тромбоцитах. У пациентов без отека костного мозга на фоне остеоартроза задачи были аналогичными – улучшение локальной микроциркуляции и активизация хондрогенеза, поэтому в их лечении также применяли внутрикостные инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы.

В нашем исследовании было важно определить эффективность таких инъекций в различных клинических случаях, в связи с чем внутрикостные инъекции выполняли в режиме монотерапии, полностью исключив какие-либо лекарственные препараты или другие методы терапевтического воздействия.

3.1. Подготовка препарата.

Имеется несколько способов изготовления препаратов аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, в результате можно разделить на обогащенную тромбоцитами плазму с низким содержанием лейкоцитов (P-PRP) и высоким содержанием лейкоцитов (L-PRP), а также плазму, обогащенную фибрином и лейкоцитами (L-PRF) и плазму, обогащенную фибрином (P-PRF). В литературе по всем этим препаратам имеются публикации, в которых

приводится анализ клинических наблюдений и рекомендаций по применению, а также обсуждается их преимущества, Обзор этих публикаций приведен в первой главе.

В своей работе для получения препарата обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (PRP) мы применили инновационную швейцарскую методику производителя Regenlab технологии REGENACR, что позволяло получать активированный препарат PRP, который определённое время сохраняется после внутрикостного введения (рис.3.1).

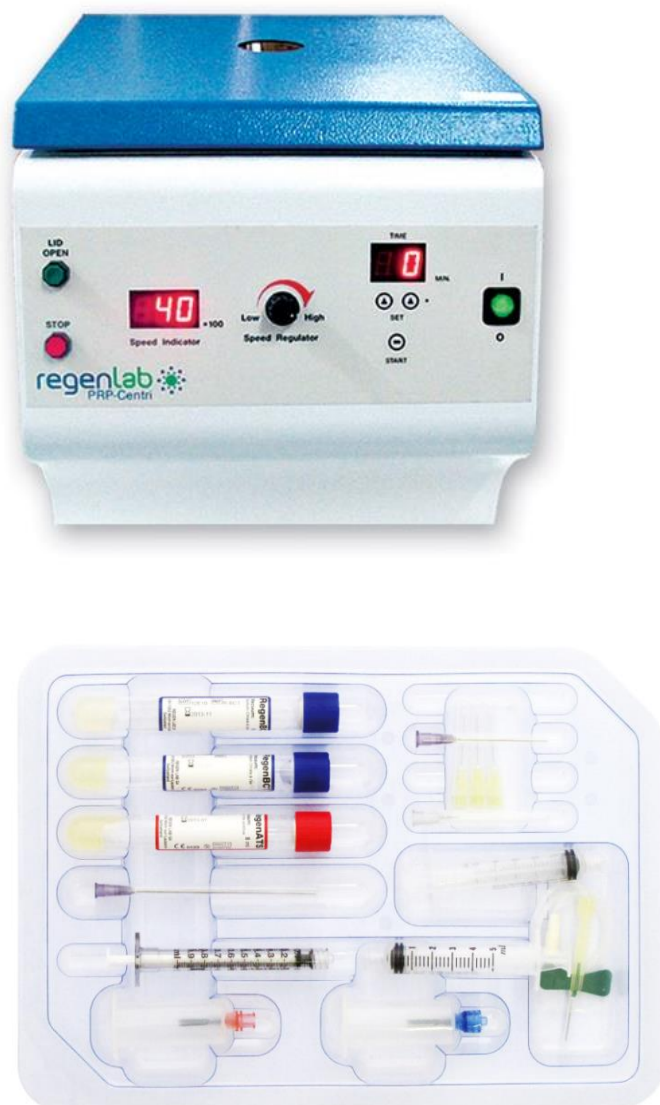


Рис. 3.1. Центрифуга и набор пробирок фирмы RegenLab.

Шаг 1. Брали 30,0 мл венозной крови пациента и распределяли по трем пробиркам: в две синие пробирки REGEN BCT (для получения богатой

живыми тромбоцитами плазмы) и одну красную пробирку REGEN ATS (для получения тромбиновой сыворотки, которая используется с целью активации препарата).

Шаг 2. Все пробирки центрифугировали по 5 минут со скоростью 3100 оборотов в 1 минуту, используя центрифугу RegenLab.

Шаг 3. В стерильных условиях из синих пробирок в шприц набирали PRP, из красной пробирки – аутологичную тромбиновую сыворотку, являющуюся активатором. Содержимое синей пробирки смешивали с красной в соотношении 10:1, после чего препарат был готов к применению (рис.3.2).

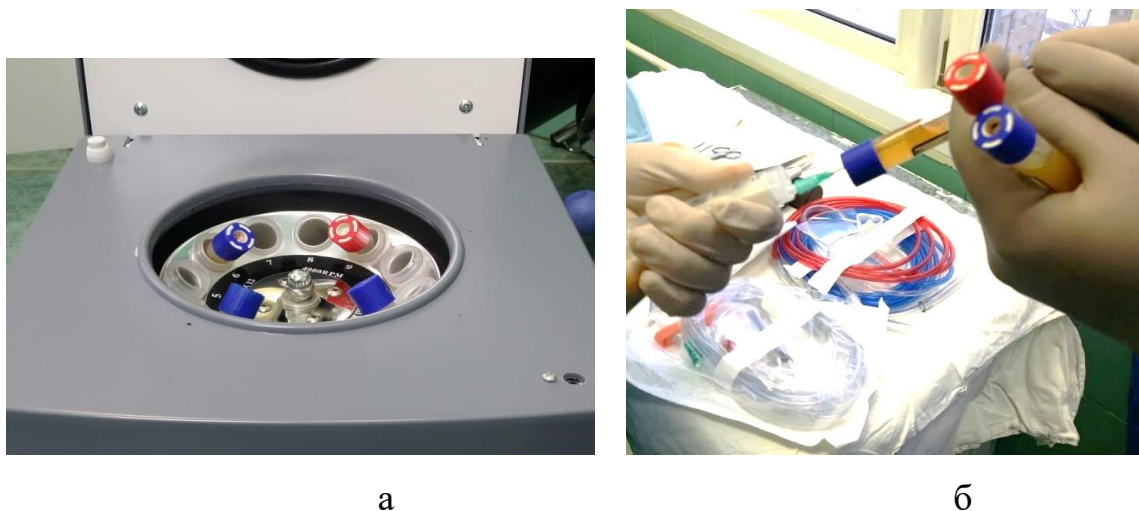


Рис. 3.2. Подготовка препарата PRP:

а) центрифугирование (шаг 2), б) смешивание содержимого пробирок (шаг 3).

3.2. Технические особенности метода

Внутрикостное введение обогащённой тромбоцитами аутоплазмы осуществляли в стандартном положении пациента лёжа на спине, на операционном столе под внутривенной или спинальной анестезией под контролем ЭОПа. В зависимости от преимущественной локализации патологического процесса в коленном суставе PRP вводили в медиальный или латеральный мыщелки бедра или большеберцовой кости, а также в надколенник.

Для введения препарата использовали 13-датчик троакара (BOHR) и одноразовую иглу для трепанобиопсии. Троакара размещали на 2 см

дистальнее срединной линии и, опираясь на надкостницу, проводили его на глубину 2 см в толщу мышелка в средней зоне, следуя в направлении параллельно поверхности сустава. После достижения иглой необходимого локуса по ней медленно вводили 5 мл изготовленного препарата (рис.3.3).



Рис. 3.3. Установка иглы для введения препарата.

При бедренно-пателлярном остеоартрозе 3 мл препарата вводили с наружной стороны в средней зоне надколенника через троакар, введенный на глубину 2 см в толщу кости.

Пациентам 1-й и 2-й групп внутрикостное введение PRP выполняли как отдельную процедуру, а в 3-й группе – как завершающий этап операции артроскопии.

После завершения выполняли туалет кожных покровов в местах проколов и накладывали асептическую повязку.

В ближайшем периоде после введения препарата рекомендовали:

- холод в первые двое суток;
- покой в первую неделю;
- исключение повышенных нагрузок в течение 14 дней;
- при болях – парацетамол до 4 г в сутки (НПВС не использовали).

Такую инъекцию мы проводили однократно.

3.3. Лечебно-диагностический алгоритм.

Для определения показаний к применению метода внутрикостного введения PRP при гонартрозе мы разработали лечебно-диагностический алгоритм, для чего провели предварительное исследование, сравнив данные МРТ 44 пациентов без внутрисуставных повреждений, вошедших в 1 и 2 группы наблюдения, где согласно критериям включения, болевой синдром превышал 3,5 балла по ВАШ, а средний показатель составил 5,6 балла, с данными МРТ 83 пациента, имевших показатель боли ниже 3,5 балла по ВАШ, и по этому критерию не вошедших в дальнейшее исследование. Сравнение показало, что при болевом синдроме, превышающем 3,5 балла, отек костного мозга выявляется в 3,5 раза чаще ($p < 0,001$) (рис.3.4).

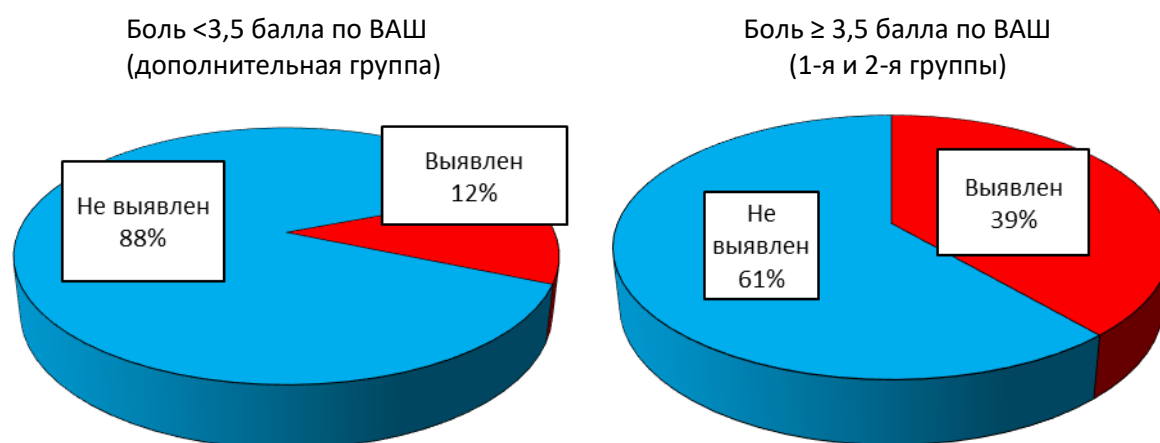


Рис. 3.4. Частота выявления отека костного мозга у пациентов с гонартрозом без внутрисуставных повреждений.

С учетом полученных данных, мы разработали лечебно-диагностический алгоритм, основанный прежде всего на степени выраженности болевого синдрома. Учитывая существенно возрастающую частоту случаев отека костного мозга при боли, превышающей 3,5 балла по ВАШ, мы для этих пациентов рекомендовали включение МРТ в диагностический поиск, после чего выделили 3 группы – с отеком костного мозга, без отека и с наличием внутрисуставных повреждений, нуждающихся

в артроскопии (рис.3.5). Лечение пациентов мы проводили в соответствии с данным алгоритмом.

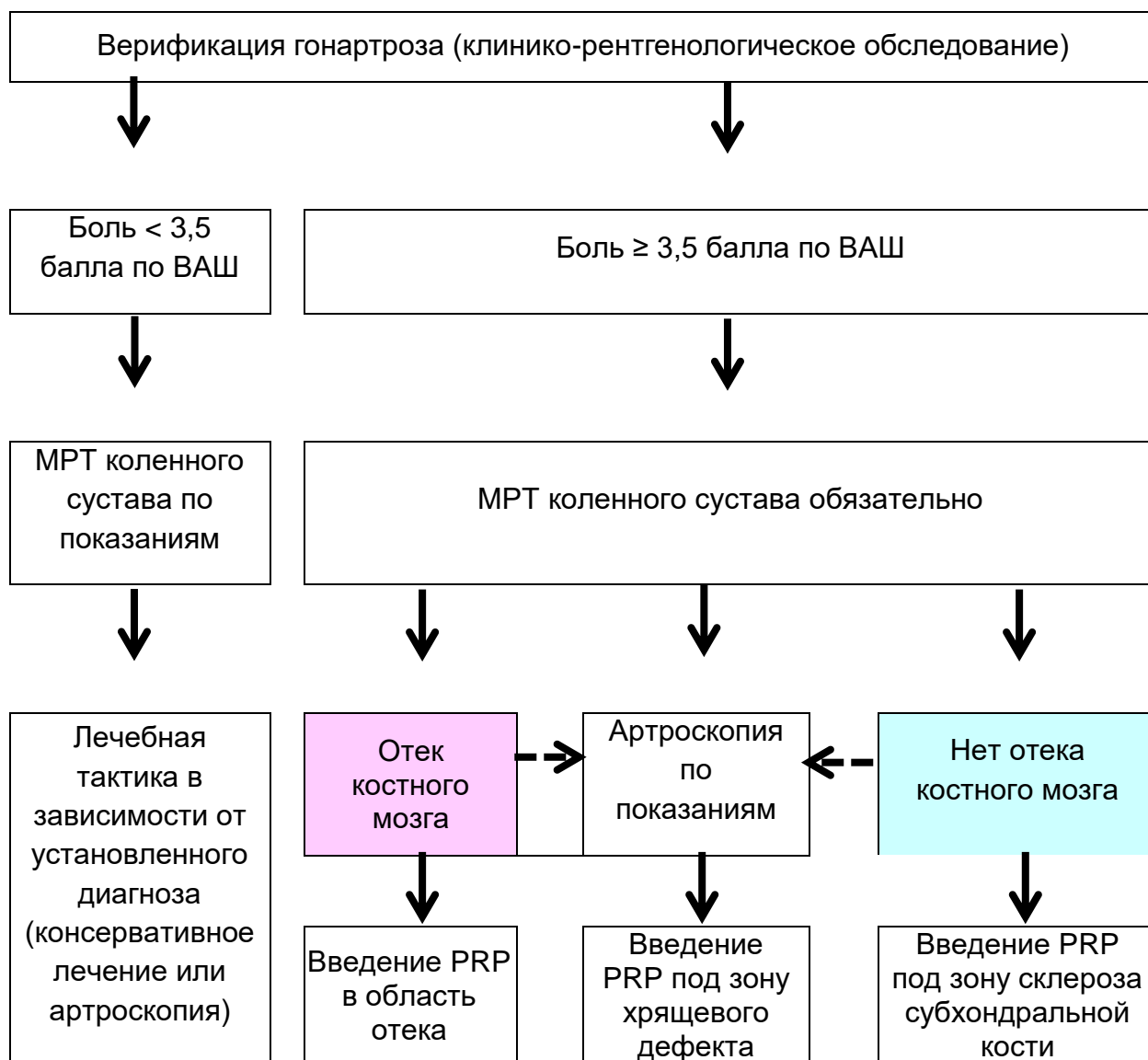


Рис. 3.5. Лечебно-диагностический алгоритм

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.

4.1. Пациенты с отеком костного мозга (группа 1).

Характеристика группы.

В группу вошли 17 пациентов с остеоартрозом коленного сустава II-III степени (по классификации Kellgren- Lawrence), у которых на МРТ была обнаружены зоны локального воспаления в виде ОКМ с преимущественным поражением медиальных отделов коленного сустава. Отмечено небольшое преобладание женщин, средний возраст в группе составил $57,6 \pm 14,3$ лет, средняя длительность анамнеза – $5,1 \pm 2,5$ лет (табл.4.1).

Таблица. 4.1. Характеристика пациентов 1-й группы.

Параметры	количество больных	
Женщин	10 (58,8 %)	
Мужчин	7 (41,2 %)	
Средний возраст (лет)	$57,6 \pm 14,3$	
Длительность поражения сустава (лет)	$5,1 \pm 2,5$	
Рентгенологическая стадия ОА по Kellgren-Lawrence (кол-во пациентов, %)	II	14 (82,4 %)
	III	3 (17,6 %)
	IV	0 (0 %)

Всем пациентам выполнили МРТ, с помощью которой были выявлены очаги отека костного мозга, которые оценивали по международной классификации WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score), основанную на увеличении интенсивности сигнала T2 в последовательности изображений.

Оценку проводили по балльной шкале, измеряя максимальный диаметр очага отёка на срезе МРТ с помощью программы RadiAnt DICOM Viewer 4.6.9 (64-bit) [305]:

- нет ОКМ – 0 баллов;
- минимально выраженный ОКМ ($\varnothing < 5$ мм) – 1 балл;
- умеренно выраженный ОКМ ($5 \text{ мм} \leq \varnothing \leq 20 \text{ мм}$) – 2 балла;

- тяжёлый ОКМ ($\varnothing > 20$ мм) – 3 балла (рис.4.1).

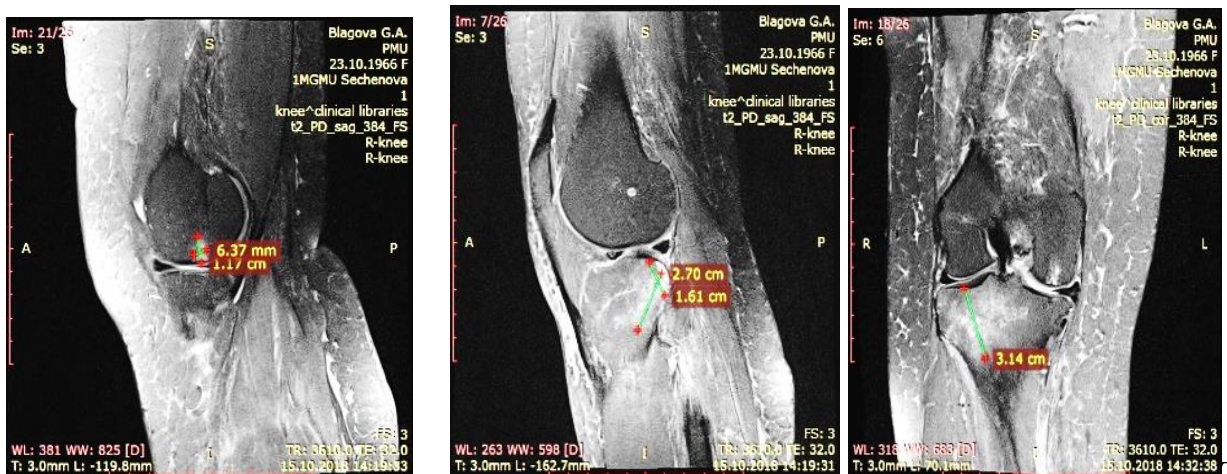


Рис. 4.1. Оценка размеров ОКМ по классификации WORMS с помощью программа RadiAnt DICOM Viewer 4.6.9 (64-bit).

По нашим наблюдениям, минимально выраженный ОКМ выявлен у 2 пациентов, умеренно выраженный – у 7, и тяжёлый – у 8 (рис.4.2).

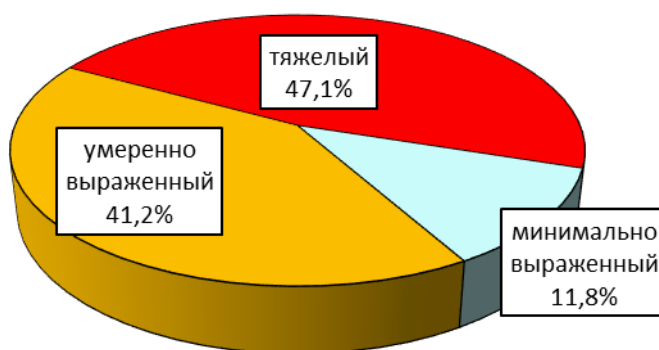


Рис. 4.2. Степень выраженности ОКМ по классификации WORMS.

Внутрикостное введение обогащённой тромбоцитами плазмы осуществляли в зону ОКМ, определённую ранее с помощью МРТ, по описанной выше методике.

Осложнений после введения препарата не отмечено.

Результаты.

Оценка результатов показала статистически значимое снижение болевого синдрома по шкале ВАШ. Перед началом лечения боль определялась как «сильная» (средний показатель $5,3 \pm 0,7$ баллов, $p < 0,05$). Через 1 месяц среднее значение интенсивности боли по ВАШ снизилось на 3,7 балла, перейдя в диапазон «незначительная боль» ($2,0 \pm 1,5$ баллов, $p <$

0,05), а через 3 месяца этот показатель составил $2,2 \pm 1,6$ баллов, $p < 0,05$ (рис. 4.3).

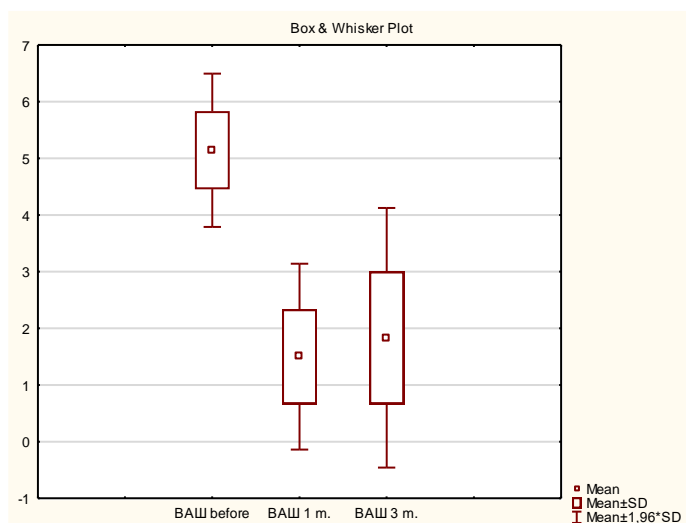


Рис.4.3. Динамика средних показателей интенсивности боли у пациентов 1 группы (в баллах по ВАС).

По шкале WOMAC также отмечено существенное улучшение показателей. Средняя сумма баллов при поступлении составила $42,62 \pm 12,85$ баллов, через 1 месяц после внутрикостного введения препарата она улучшилась на 19,7 балла и составила $23,55 \pm 5,91$ баллов ($p < 0,05$), и далее к 3 месяцам уже почти не изменилась, составив $24,67 \pm 8,41$ баллов, то есть разница составила всего 1,12 баллов ($p > 0,05$) (рис. 4.4).

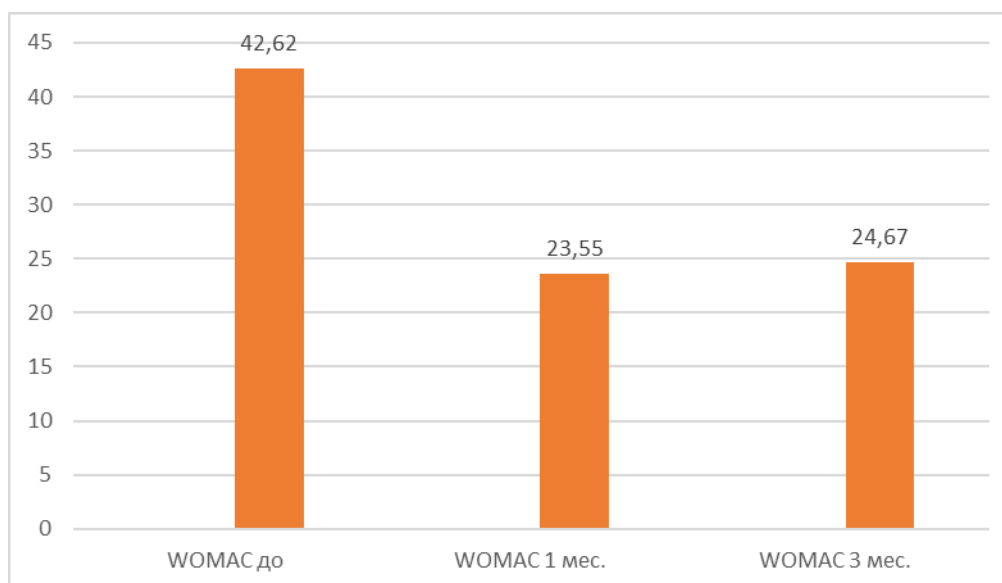


Рис. 4.4. Динамика средних показателей по шкале WOMAC у пациентов 1 группы (в баллах).

Аналогичная положительная динамика результатов отмечается и по шкале KOOS: среднее значение суммарного показателя по этой шкале при поступлении составило $52,78 \pm 13,38$ баллов, через 1 месяц после введения препарата этот показатель улучшился на 19,22 балла и составил $72,00 \pm 7,35$ баллов ($p < 0,05$), а через 3 месяца практически не изменился ($72,13 \pm 8,50$): разница составила всего 0,13 ($p > 0,05$) (рис. 4.5).

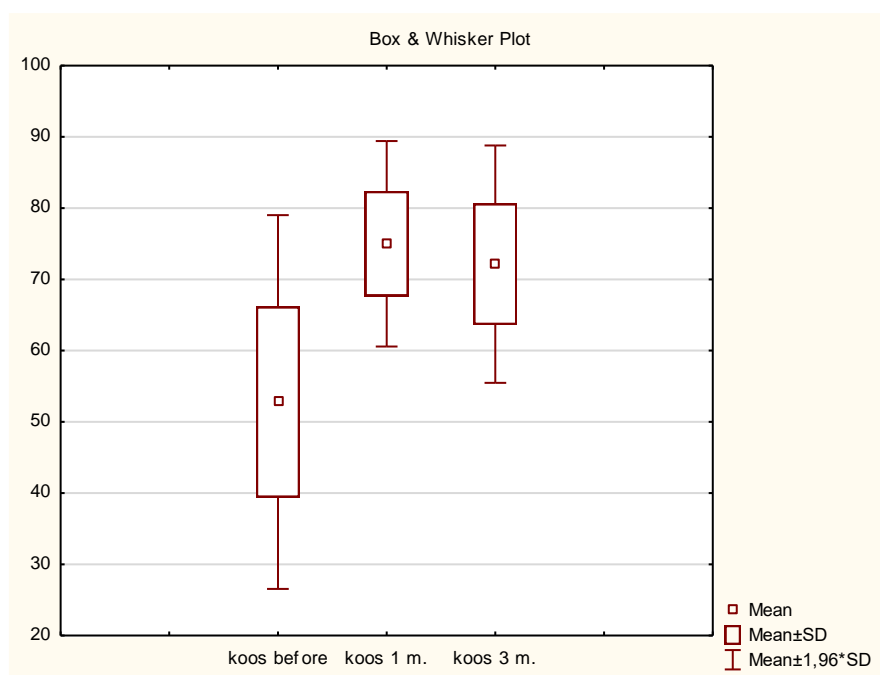


Рис. 4.5. Динамика средних суммарных показателей по шкале KOOS у пациентов 1 группы (в баллах).

Поскольку шкала KOOS состоит из 5 разделов, оценивающих различные аспекты состояния коленного сустава, представляет интерес их оценка и по отдельности (табл.4.2, рис.4.6)

Таблица 4.2. Оценка результатов функционального состояния коленного сустава у пациентов 1 группы по субшкалам KOOS (в баллах)

	К началу наблюдения	1 мес.	3 мес.
Симптомы	$62,85 \pm 10,28$	$74,28 \pm 10,53$	$71,43 \pm 6,18$
Боль	$53,70 \pm 7,18$	$74,40 \pm 11,87$	$70,36 \pm 12,52$
Активность	$53,36 \pm 15,41$	$73,04 \pm 10,21$	$74,51 \pm 4,24$
Спорт	$25,83 \pm 21,00$	$58,33 \pm 19,66$	$53,33 \pm 28,86$
Качество жизни	$24,08 \pm 18,39$	$40,62 \pm 23,30$	$54,18 \pm 21,48$
Суммарный показатель	$52,78 \pm 13,38$	$72,00 \pm 7,35$	$72,13 \pm 8,50$

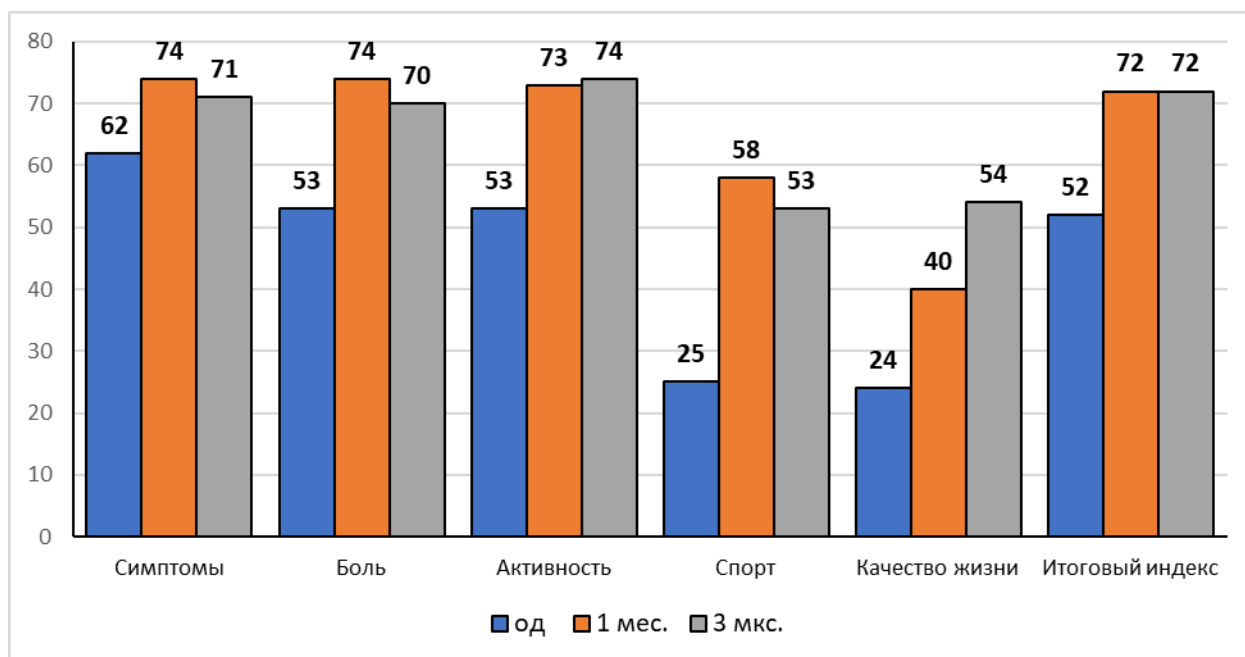


Рис. 4.6. Сравнительная оценка динамики показателей по субшкалам KOOS (в баллах) у пациентов 1 группы.

Следует отметить, что наиболее выраженная положительная динамика среднего показателя зафиксирована по разделам «спорт и отдых» и «качество жизни», что, по-видимому, в определённой степени обусловлено эмоциональной составляющей пациентов, почувствовавших положительный эффект от проведённого лечения (рис.4.7).

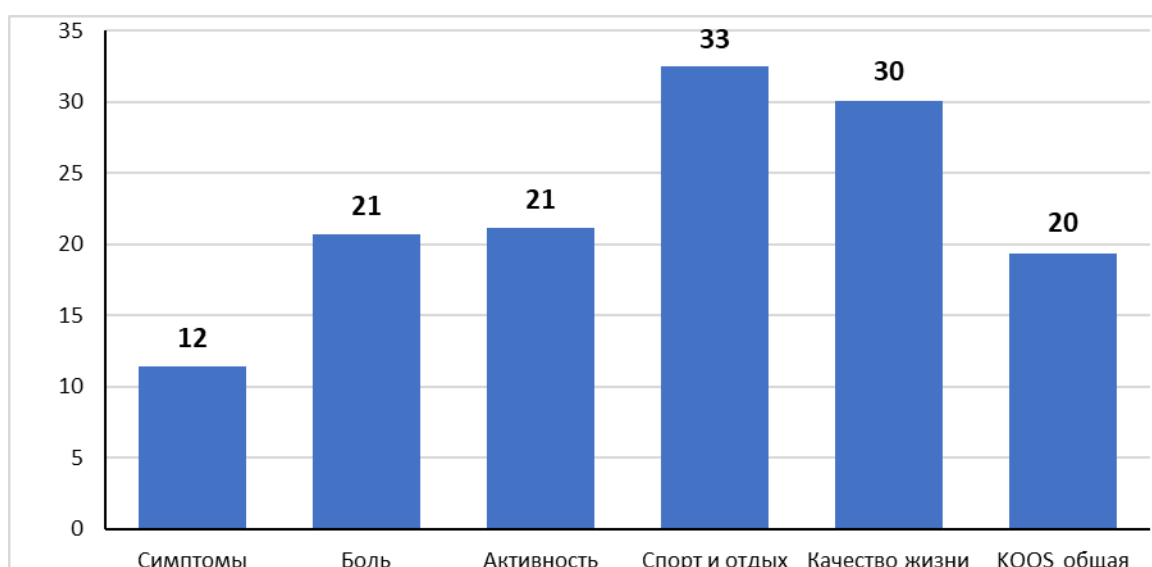


Рис. 4.7. Динамика средних показателей по субшкалам KOOS у пациентов 1 группы (в баллах).

Важно отметить, что по большинству разделов шкалы KOOS, а также по шкалам WOMAC и ВАШ, наилучшие показатели отмечены через 1 месяц после введения препарата, а к 3 месяцам средние показатели немного ухудшались, хотя это различие не всегда было статистически значимым. Исключение составили только разделы шкалы KOOS «активность повседневной жизни» и «качество жизни». Но если по разделу «активность повседневной жизни» отличие среднего показателя через 1 и через 3 месяца не было существенным и составило всего 1 балл ($p > 0,05$), то по разделу «качество жизни» к 3 месяцам средние значения этой субшкалы существенно улучшились (на 14 баллов), что является безусловно значимым отличием как статистически ($p < 0,05$), так и в клинико-социальном аспекте (рис.4.8).

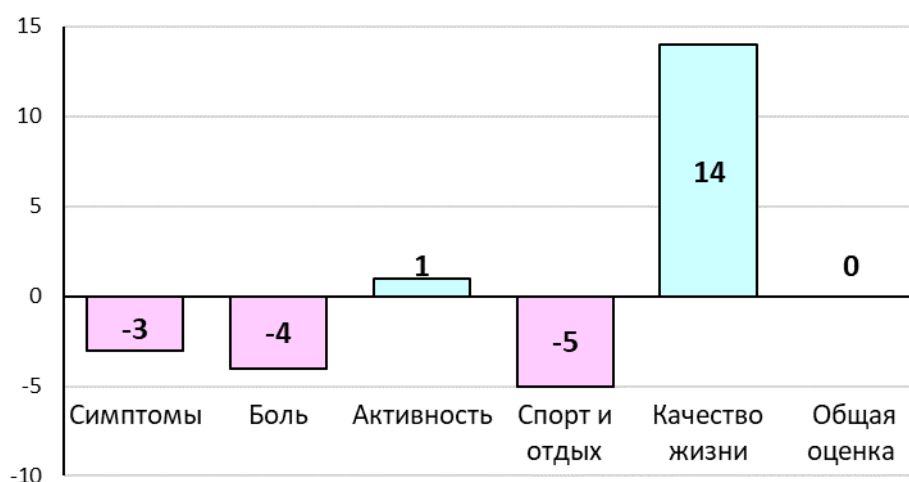


Рис.4.8. Динамика показателей KOOS в интервале от 1 до 3 месяцев наблюдения у пациентов 1 группы (в баллах).

По маркеру COMP после внутрикостного введения PRP отмечено статистически значимое повышение среднего значения этого показателя, что говорит о деструкции хрящевой ткани. Средний показатель в группе при поступлении составил 1108 ± 439 нг/мл, что примерно в 2,3 раза превышает указываемый авторами уровень у здоровых лиц ($p < 0,05$). Через 1 месяц после внутрикостного введения препарата содержание COMP возросло на 294 нг/мл и составило 1402 ± 596 нг/мл ($p < 0,05$). Далее этот показатель продолжал расти, и к 3 месяцам был равен 1632 ± 684 баллов, превысив

начальное значение уже на 524 нг/мл, или в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл.4.3, рис. 4.9).

Таблица 4.3. Динамика содержания СОМР в крови у пациентов 1 группы.

	До начала лечения	1 месяц	3 месяца	Норма (по данным здоровых респондентов)
СОМР (нг/мл)	1108 ± 439	1402 ± 596	1632 ± 684	490 ± 77,6

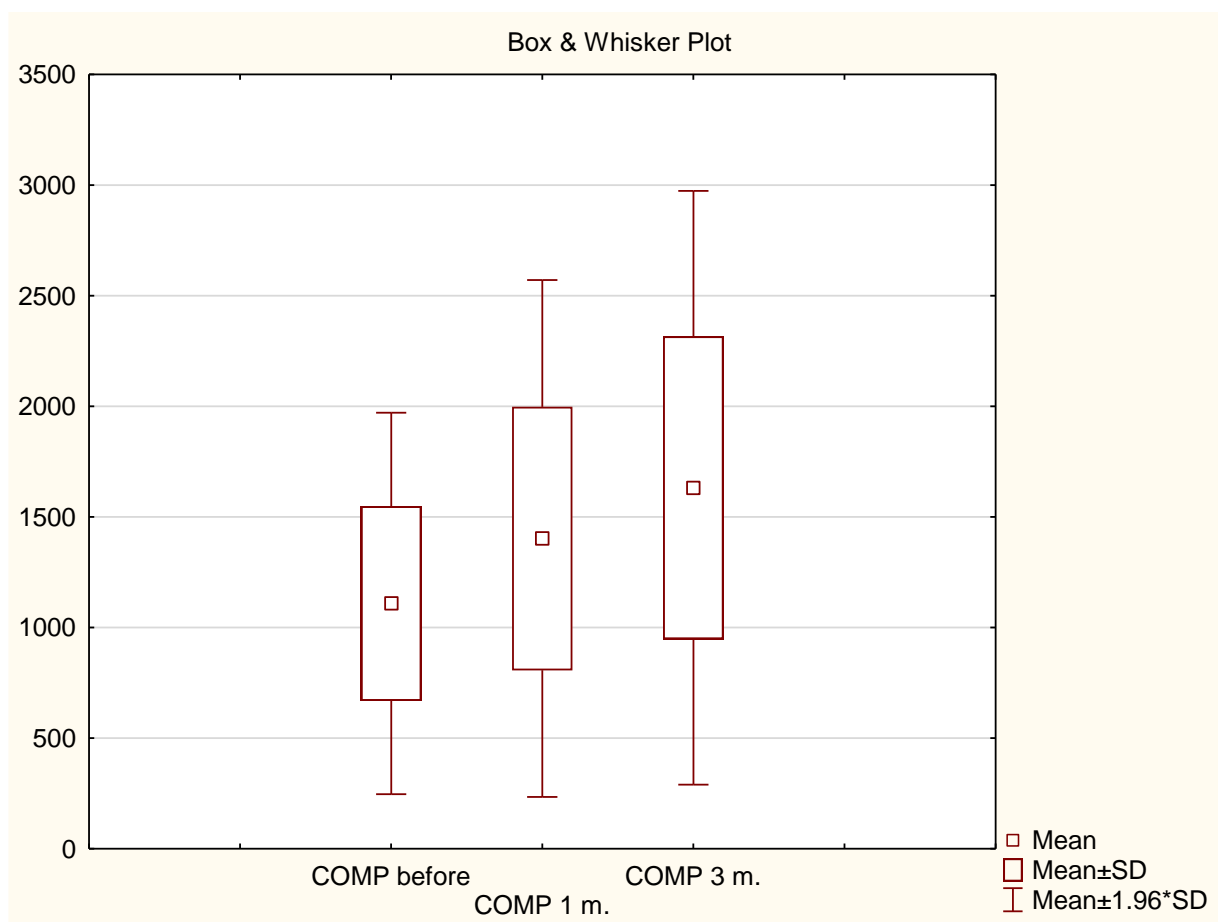


Рисунок 4.9. Динамика средних показателей СОМР у пациентов 1 группы.

4.2. Пациенты без отека костного мозга без показаний к артроскопии (2-я группа).

Характеристика группы.

В группу вошли 27 пациентов с остеоартрозом коленного сустава II-IV степени (по классификации Kellgren- Lawrence), у которых на МРТ не были обнаружены зоны ОКМ. Женщин в группе было в 2 раза больше, чем мужчин, средний возраст составил $57,5 \pm 14,1$ лет, средняя длительность анамнеза – $4,9 \pm 2,2$ лет (табл.4.4).

Таблица. 4.4. Характеристика пациентов 2-й группы.

Параметры	количество больных	
Женщин	18 (66,7 %)	
Мужчин	9 (33,3 %)	
Средний возраст (лет)	$57,5 \pm 14,1$	
Длительность поражения сустава (лет)	$4,9 \pm 2,2$	
Рентгенологическая стадия ОА по Kellgren-Lawrence (кол-во пациентов, %)	II	9 (33,3 %)
	III	15 (55,6 %)
	IV	3 (11,1 %)

Всем пациентам выполнили МРТ, с помощью которой не было выявлено ни очагов отека костного мозга, ни внутрисуставных повреждений, требующих выполнения санационной артроскопии.

Внутрикостное введение обогащённой тромбоцитами плазмы осуществляли, ориентируясь на данные рентгенографии и МРТ, стремясь доставить препарат в субхондральную зону кости, непосредственно подлежащей области наиболее выраженного остеосклероза по описанной выше методике.

Осложнений после введения препарата не отмечено.

Результаты

Оценка результатов показала статистически значимое снижение боли по шкале ВАШ. Перед началом лечения боль определялась как «сильная» (средний показатель $5,8 \pm 1,4$ баллов, $p < 0,05$). Через 1 месяц среднее значение интенсивности боли по ВАШ снизилось на 2,1 балла ($3,7 \pm 1,8$ баллов, $p < 0,05$), а через 3 месяца этот показатель составил $3,9 \pm 1,2$ баллов ($p < 0,05$) (рис. 4.10).

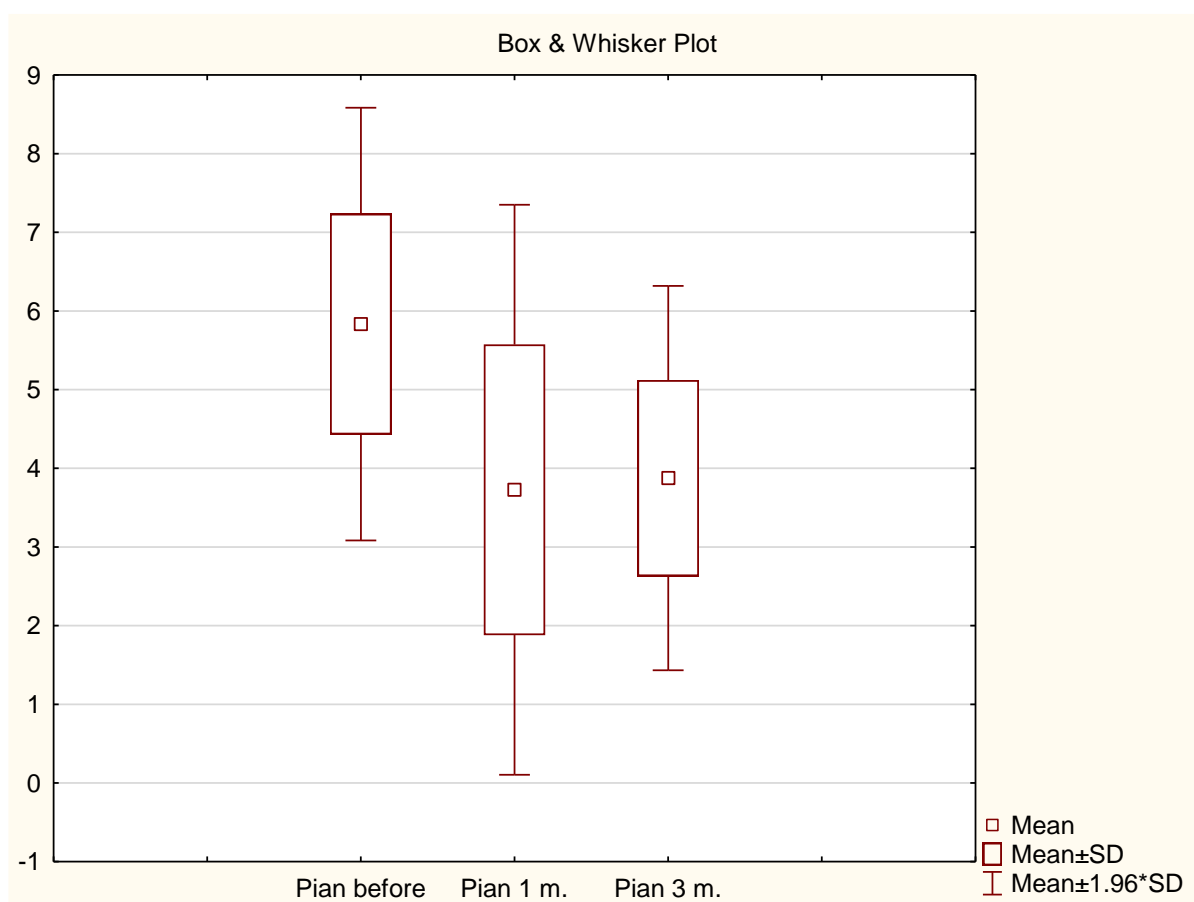


Рис.4.10. Динамика средних показателей боли по ВАШ у пациентов 2 группы.

По шкале WOMAC также отмечено существенное улучшение показателей. Средняя сумма баллов при поступлении составила $44,46 \pm 13,15$ баллов, через 1 месяц после внутрикостного введения препарата она улучшилась на 11,34 балла и составила $33,12 \pm 14,73$ баллов ($p < 0,05$), а

далее к 3 месяцам немного (на 5,55 балла) ухудшилась, составив $38,67 \pm 7,37$ баллов ($p < 0,05$) то есть разница составила всего 1,12 баллов ($p > 0,05$) (рис. 4.11).

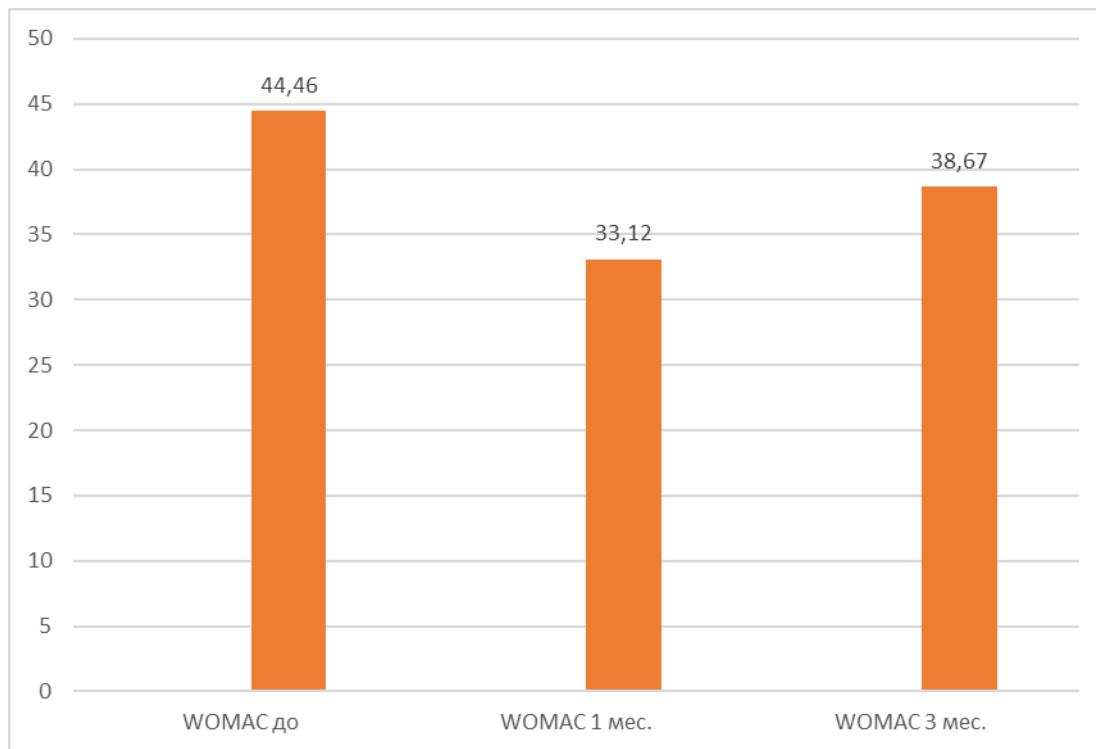


Рис.4.11. Динамика средних показателей по шкале WOMAC у пациентов 2 группы (в баллах).

Аналогичная положительная динамика результатов отмечается и по шкале KOOS: среднее значение суммарного показателя по этой шкале при поступлении составило $51,45 \pm 11,25$ баллов, через 1 месяц после введения препарата этот показатель улучшился на 12,21 балла и составил $63,66 \pm 11,58$ баллов ($p < 0,05$), а через 3 месяца почти не изменился ($65,66 \pm 16,25$), разница составила 2,0 балла (рис. 4.12).

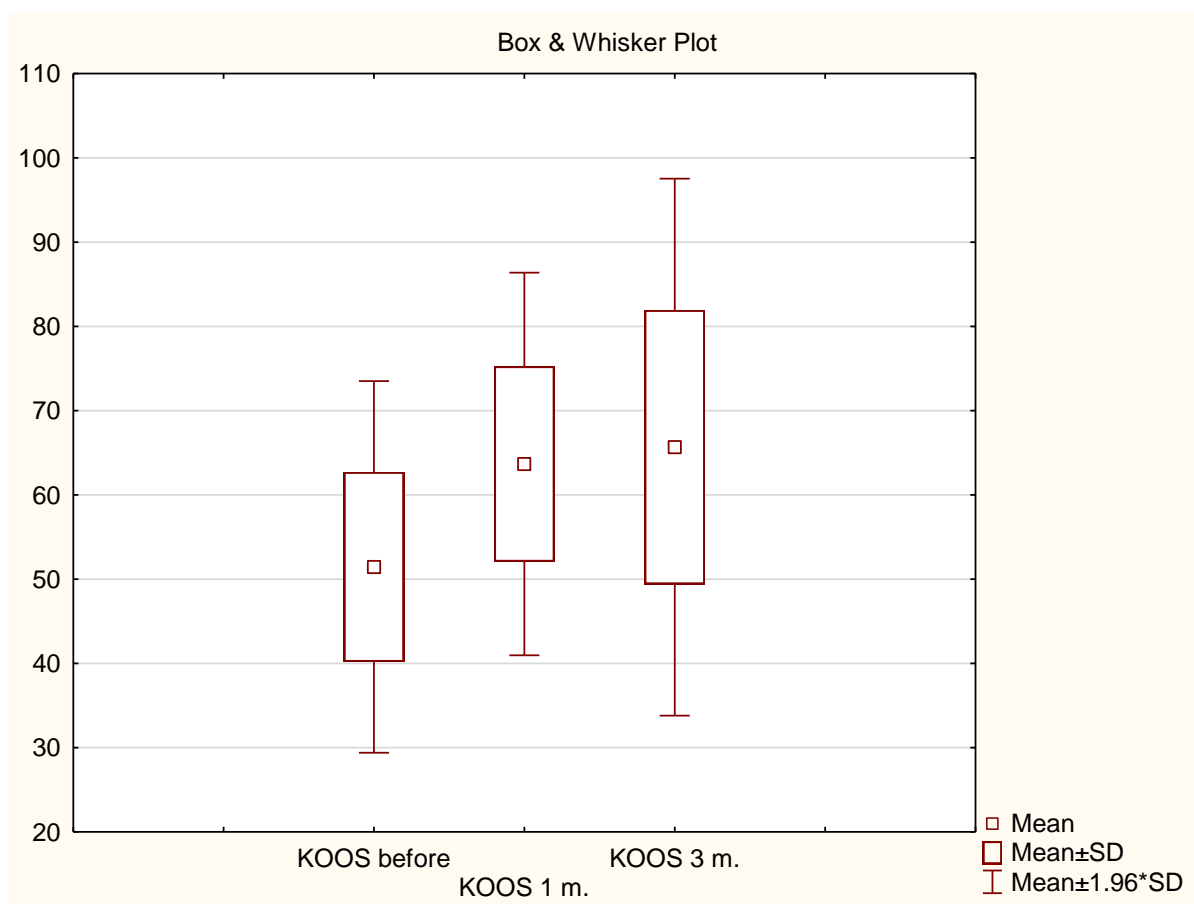


Рис. 4.12. Динамика средних суммарных показателей по шкале KOOS у пациентов 2 группы (в баллах).

Поскольку шкала KOOS состоит из 5 разделов, оценивающих различные аспекты состояния коленного сустава, представляет интерес их оценка и по отдельности (табл. 4.5, рис.4.13)

Таблица 4.5. Оценка результатов функционального состояния коленного сустава у пациентов 2 группы по субшкалам KOOS (в баллах)

	К началу наблюдения	1 мес.	3 мес.
Симптомы	53,57±12,94	67,68 ±14,74	67,07±11,01
Боль	54,44±12,41	69,09±20,27	66,66±20,81
Активность	60,09±15,30	68,47 ±14,68	63,37±16,94
Спорт	19,37±15,90	53,12 ±15,79	35,00±8,66
Качество жизни	24,21±18,73	45,25 ±19,05	52,08±21,94
Суммарный показатель	51,45±11,25	63,66±11,58	65,66±16,25

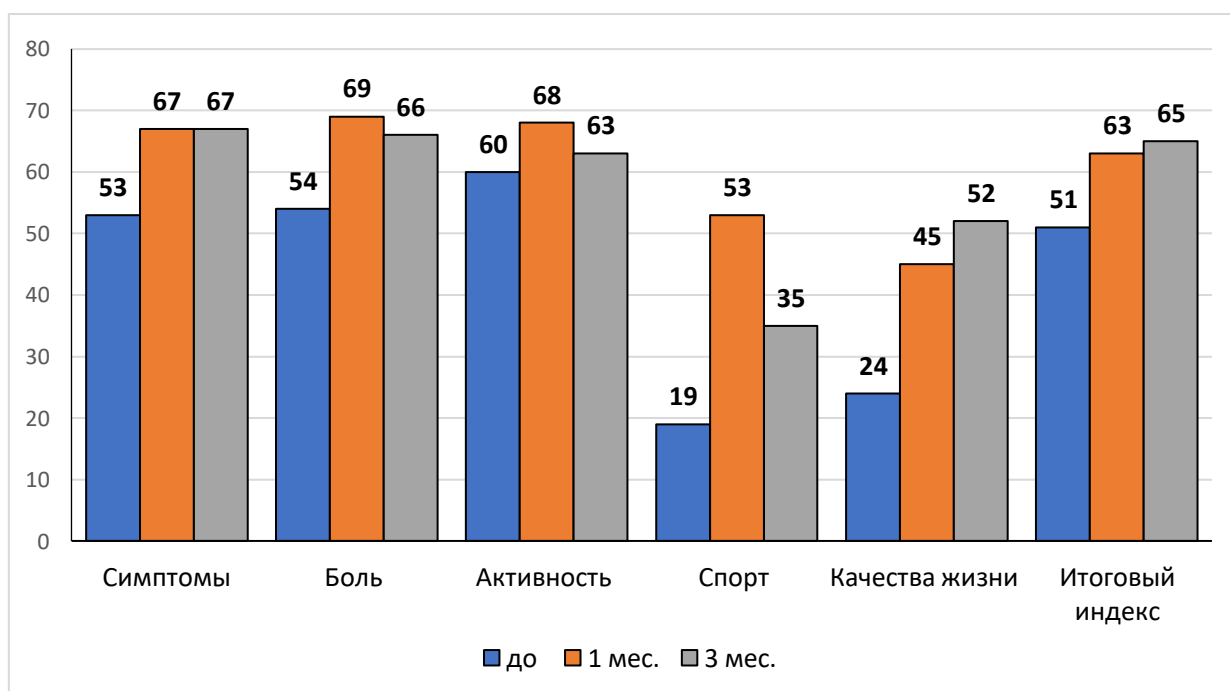


Рис.4.13. Сравнительная оценка динамики показателей по субшкалам KOOS (в баллах) у пациентов 2 группы.

Следует отметить, что наиболее выраженная положительная динамика среднего показателя зафиксирована по разделам «спорт и отдых» и «качество жизни», что, по-видимому, в определённой степени обусловлено эмоциональной составляющей пациентов, почувствовавших положительный эффект от проведённого лечения (рис.4.14).

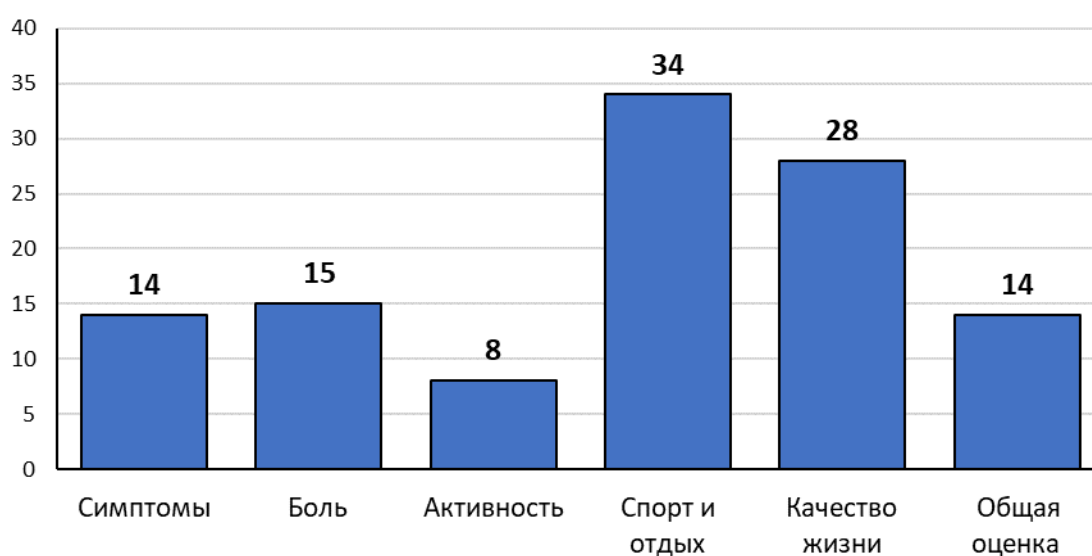


Рис. 4.14. Динамика средних показателей по субшкалам KOOS у пациентов 2 группы (в баллах).

Важно отметить, что по большинству разделов шкалы KOOS, а также по шкалам WOMAC и ВАШ, наилучшие показатели отмечены через 1 месяц после введения препарата, а к 3 месяцам средние показатели немного ухудшались, хотя это различие не всегда было статистически значимым. Исключение составил только раздел шкалы KOOS «качество жизни», средний показатель которого вырос в интервале наблюдения от 1 до 3 месяцев на 7 баллов ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание значительное ухудшение среднего показателя подшкалы KOOS «спорт и отдых» - на 18 баллов ($p < 0,05$). Это можно объяснить тем, что на фоне положительной динамики к 1 месяцу наблюдения пациенты 2 группы существенно увеличили свою физическую активность, что на фоне имеющихся у них изменений (ремодуляции) суставной поверхности и отсутствии протекторной противовоспалительной терапии привело к обострению. (рис.4.15).

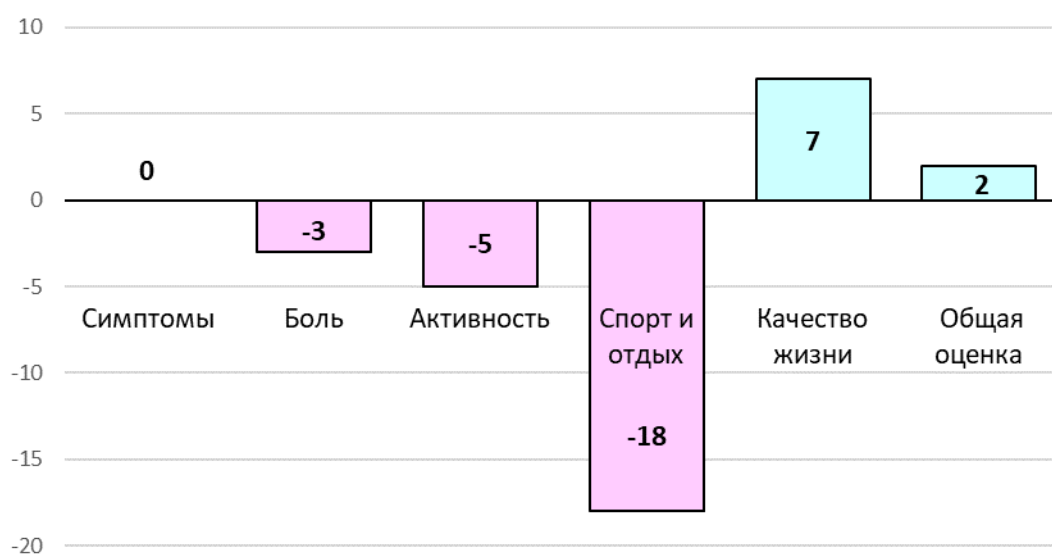


Рис.4.15. Динамика показателей KOOS в интервале от 1 до 3 месяцев наблюдения у пациентов 2 группы (в баллах).

По маркеру COMP перед началом лечения среднее значение этого показателя составило 1361 ± 666 нг/мл, что примерно 2,8 раза превышает указываемый авторами уровень у здоровых лиц ($p < 0,05$). Через 1 месяц после внутрикостного введения препарата содержание COMP снизилось на 126 нг/мл и составило 1235 ± 534 нг/мл ($p < 0,05$). К 3 месяцам этот

показатель, хотя и несколько повысился (на 46 нг/мл), составив 1281 ± 477 нг/мл, однако по-прежнему оставался статистически значимо меньшим, чем перед началом лечения (на 80,0 нг/мл, $p < 0,05$). Таким образом, у пациентов 2 группы отмечено умеренное снижение показателя СОМР, что говорит о благоприятном воздействии на внутрисуставной хрящ (табл.4.6, рис.4.16)

Таблица 4.6. Динамика содержания СОМР в крови у пациентов 2 группы.

	До начала лечения	1 месяц	3 месяца	Норма (по данным здоровых респондентов)
СОМР (нг/мл)	1361 ± 666	1235 ± 534	1281 ± 477	$490 \pm 77,6$

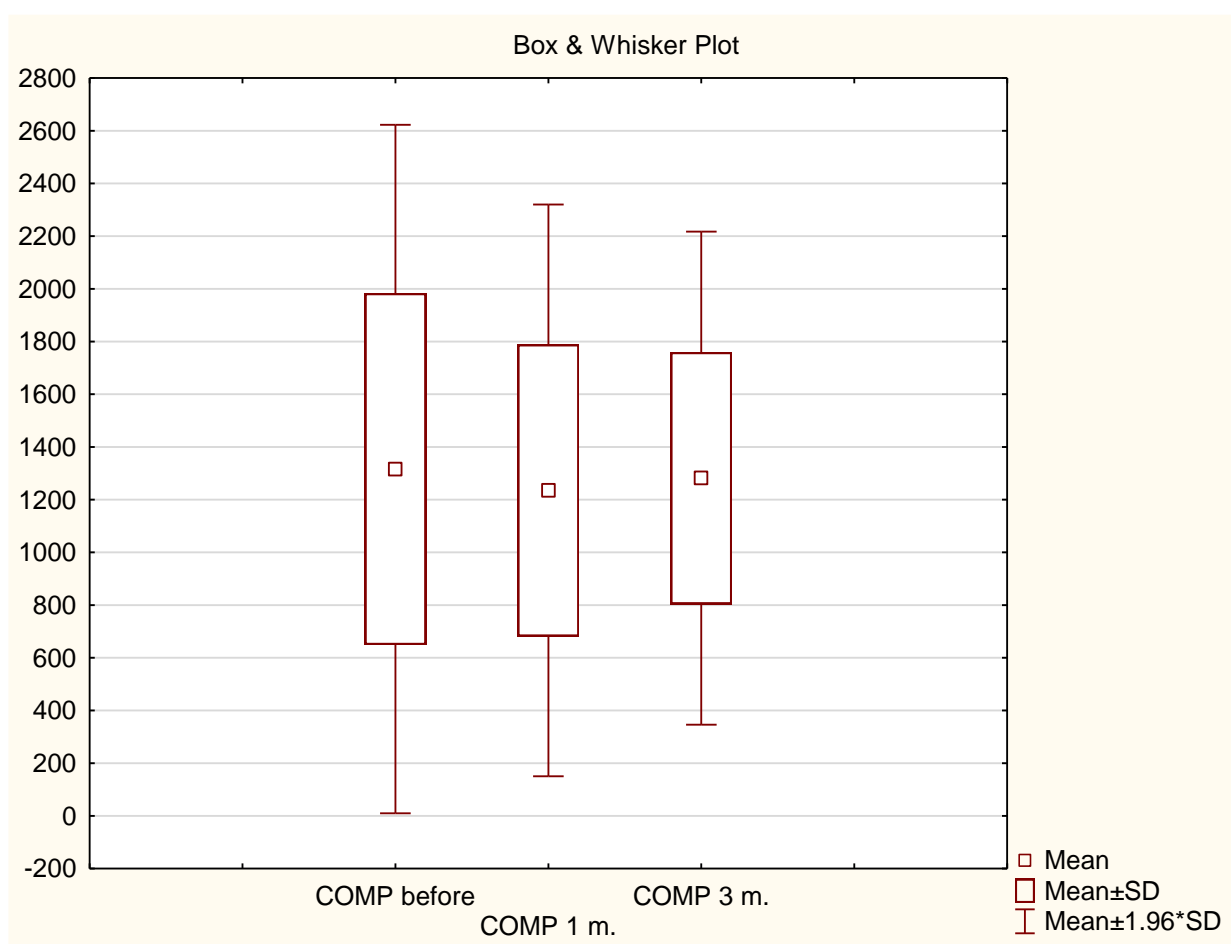


Рисунок 4.16. Динамика средних показателей СОМР у пациентов 2 группы.

4.3. Пациенты без отека костного мозга с показаниями к артроскопии (3-я группа).

Характеристика группы.

В группу вошли 18 пациентов с остеоартрозом коленного сустава II-III степени (по классификации Kellgren- Lawrence), у которых на МРТ не были обнаружены зоны ОКМ, однако клинически и радиологически выявлены повреждения менисков, требующие артроскопического санлирующего вмешательства. Женщин в группе было немного (на 11,2 %) меньше, чем мужчин, средний возраст составил $55,3 \pm 12,5$ лет, средняя длительность анамнеза – $3,6 \pm 1,3$ лет (табл.4.7).

Таблица. 4.7. Характеристика пациентов 3-й группы.

Параметры	количество больных	
Женщин	8 (44,4 %)	
Мужчин	10 (55,6 %)	
Средний возраст (лет)	$55,3 \pm 12,5$	
Длительность поражения сустава (лет)	$3,6 \pm 1,3$	
Рентгенологическая стадия ОА по Kellgren-Lawrence (кол-во пациентов, %)	II	10 (55,6 %)
	III	8 (44,5 %)
	IV	---

Всем пациентам выполнили МРТ, с помощью которой подтвержден клинический диагноз повреждения менисков и не обнаружено отека костного мозга.

Внутрикостное введение обогащённой тромбоцитами плазмы осуществляли, ориентируясь прежде всего на данные артроскопии, стремясь доставить препарат в субхондральную зону кости, непосредственно подлежащей области наиболее выраженного очага хондромалиции. Введение препарата выполняли непосредственно в конце операции артроскопии на операционном столе.

Осложнений после введения препарата не отмечено.

Результаты.

Оценка результатов показала статистически значимое снижение боли по шкале ВАШ. Перед началом лечения боль определялась как «сильная» (средний показатель $5,6 \pm 2,3$ баллов, $p < 0,05$). Через 1 месяц среднее значение интенсивности боли по ВАШ снизилось на 3,0 балла ($2,6 \pm 1,8$ баллов, $p < 0,05$), а через 3 месяца этот показатель снизился ещё больше с составил $2,1 \pm 1,5$ баллов ($p < 0,05$) (рис. 4.17).

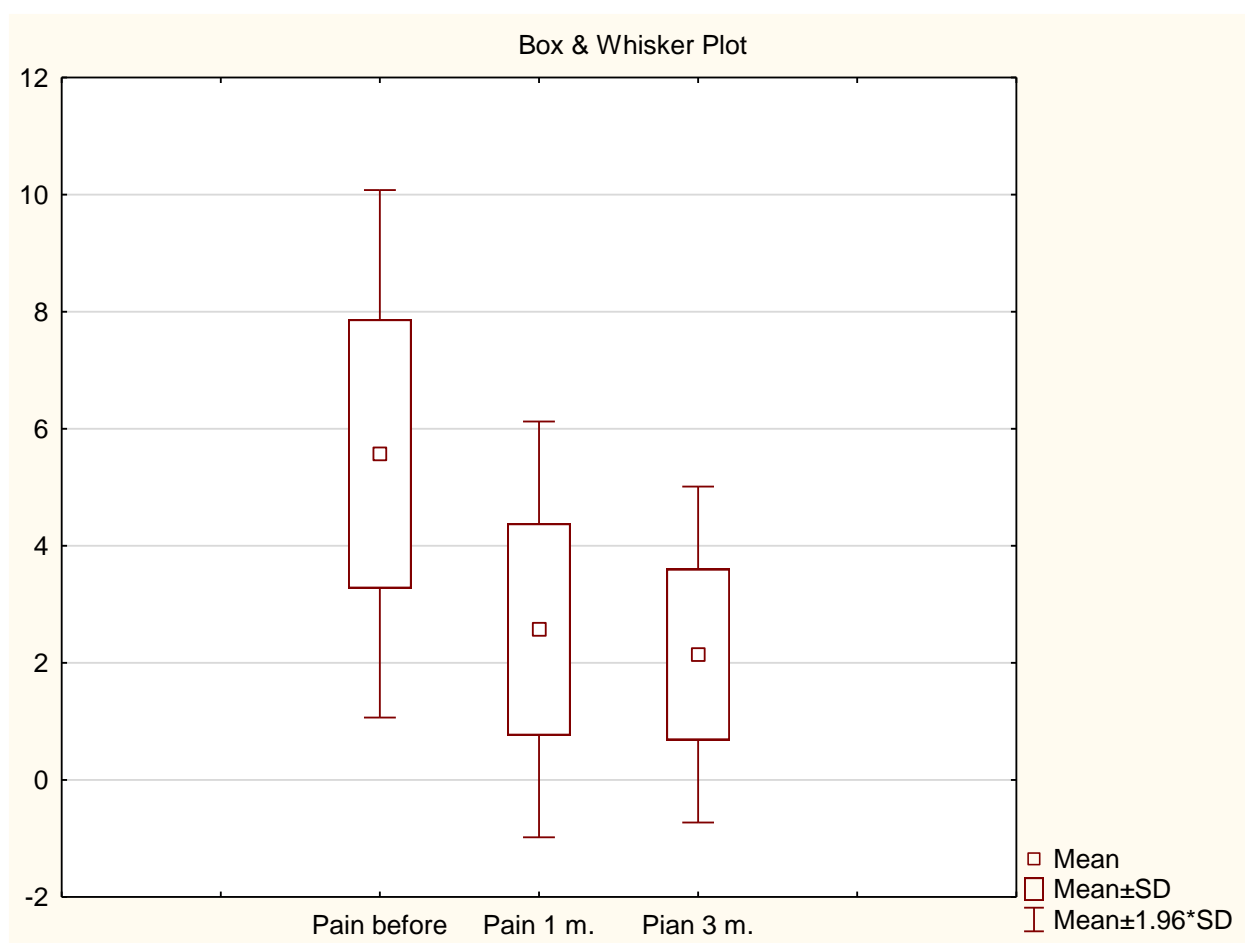


Рис.4.17. Динамика средних показателей боли по ВАШ у пациентов 3 группы.

По шкале WOMAC также отмечено существенное улучшение показателей. Средняя сумма баллов при поступлении составила $48,72 \pm 18,97$ баллов. Через 1 месяц после внутрикостного введения препарата она

улучшилась на 21,43 балла и составила $27,29 \pm 12,13$ баллов ($p < 0,05$), и далее к 3 месяцам улучшилась еще на 3,95 балла, составив $23,34 \pm 11,71$ баллов ($p < 0,05$) (рис. 4.18).

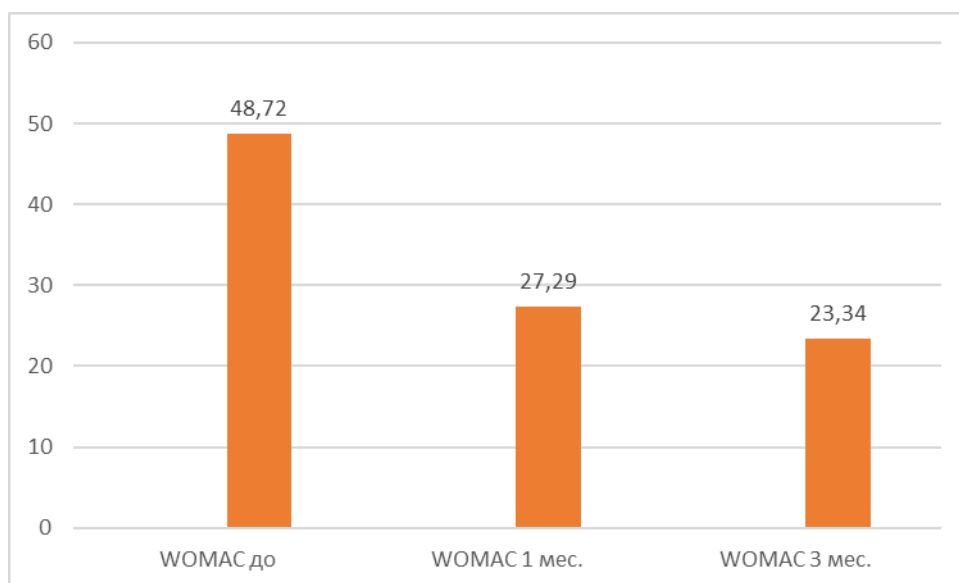


Рис.4.18. Динамика средних показателей по шкале WOMAC у пациентов 3 группы (в баллах).

Аналогичная положительная динамика результатов отмечена и по шкале KOOS: среднее значение суммарного показателя по этой шкале при поступлении составило $43,20 \pm 18,72$ баллов, через 1 месяц после введения препарата этот показатель улучшился на 27,29 балла и составил $70,49 \pm 15,21$ баллов ($p < 0,05$), а через 3 месяца увеличился еще на 10,11 баллов, составив $80,60 \pm 13,48$ баллов (рис. 4.19).

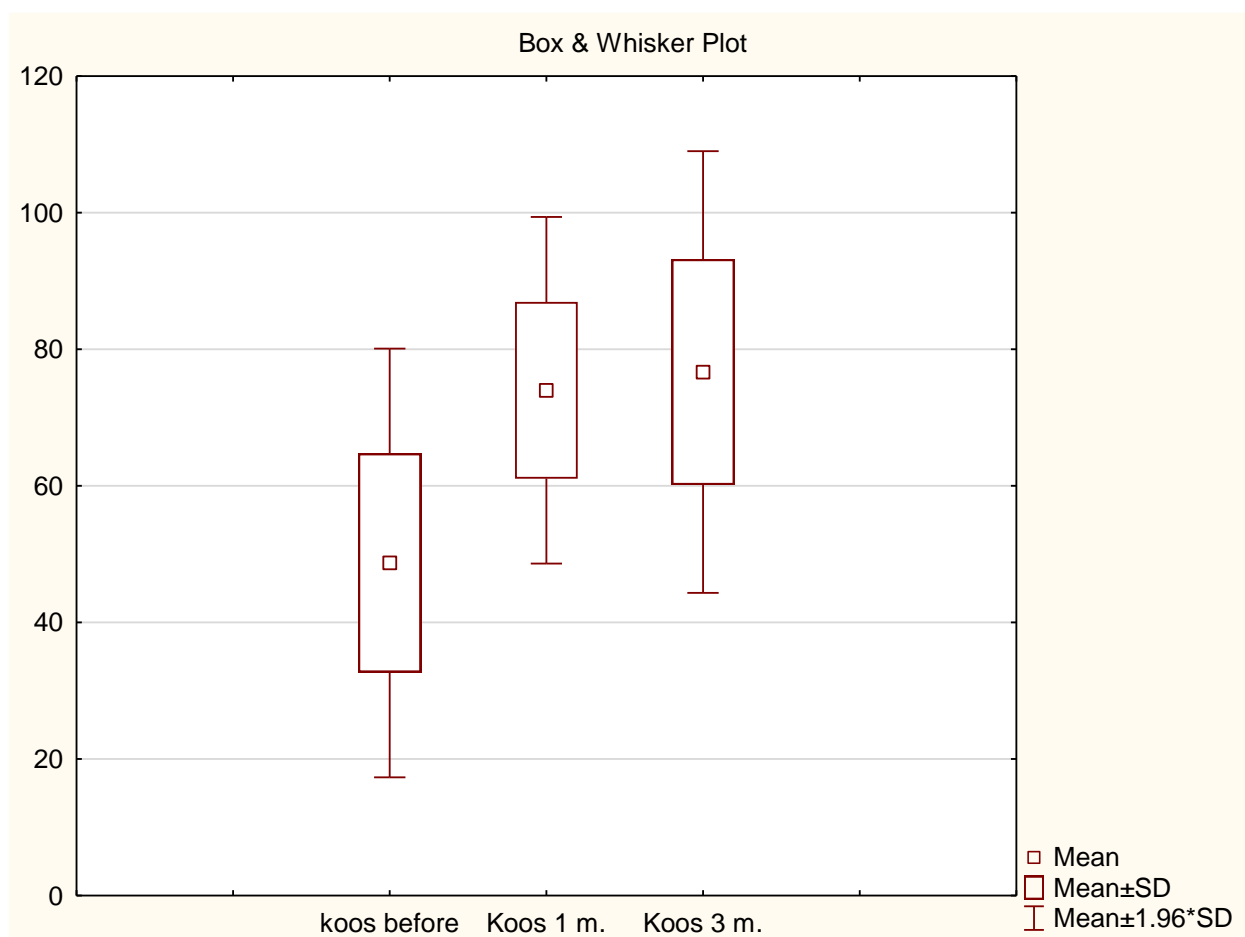


Рис. 4.19. Динамика средних суммарных показателей по шкале KOOS у пациентов 3 группы (в баллах).

Поскольку шкала KOOS состоит из 5 разделов, оценивающих различные аспекты состояния коленного сустава, представляет интерес их оценка и по отдельности (табл. 4.8, рис.4.20)

Таблица 4.8. Оценка результатов функционального состояния коленного сустава у пациентов 3 группы по субшкалам KOOS (в баллах)

	К началу наблюдения	1 мес.	3 мес.
Симптомы	60,20±18,72	74.49±15.21	86.60±13.48
Боль	48.81±24.36	79.76±11.97	87.49±14.07
Активность	51.89±19.70	79.20±12.40	84.92±14.96
Спорт	24.28±18.35	60.71±22.25	68.75±34.73
Качество жизни	33.03±17.19	59.82±25.73	73.43± 30.77
Суммарный показатель	43.20±18,72	70.49±15,21	80.60±13,48

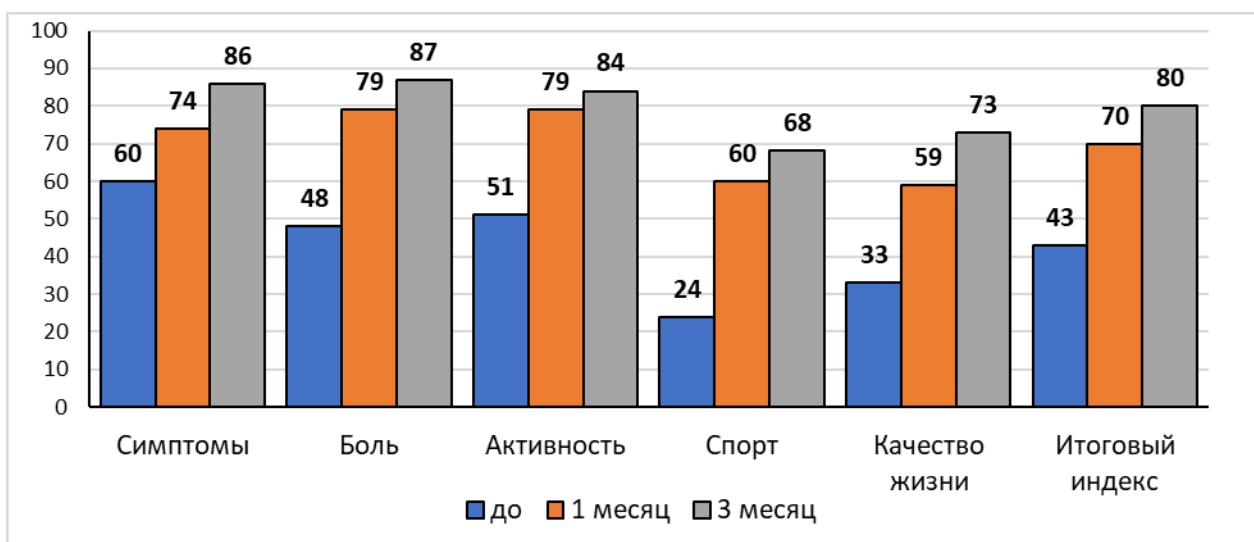


Рис.4.20. Сравнительная оценка динамики показателей по субшкалам KOOS (в баллах) у пациентов 3 группы.

Следует отметить, что улучшение среднего показателя было весьма значительно по всем подшкалам, и наиболее выражено в разделах «боль» (39 баллов), «качество жизни» (40 баллов) и «спорт и отдых» (44 балла). Это связано с сочетанным эффектом от выполненной артроскопической санации сустава и внутрикостного введения PRP (рис.4.21).

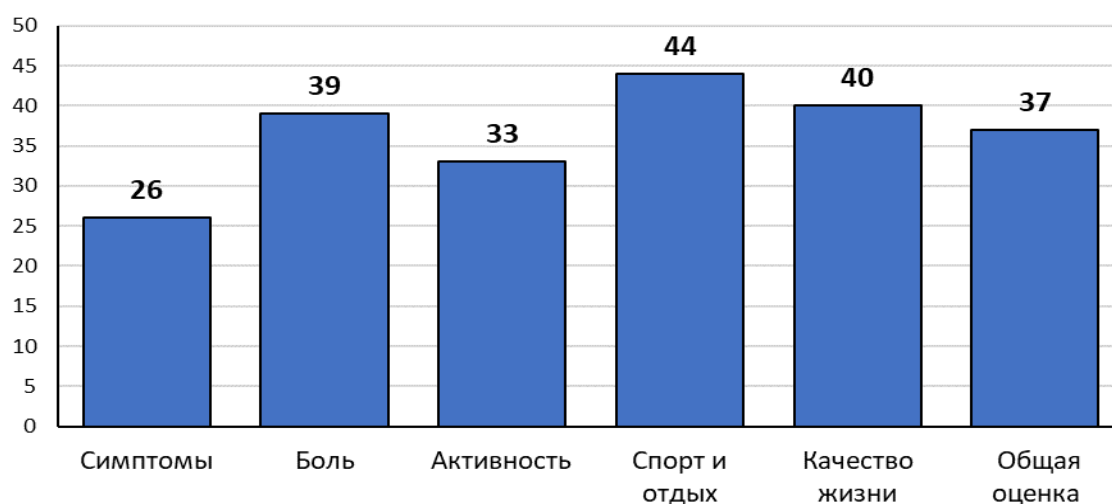


Рис. 4.21. Динамика средних показателей по субшкалам KOOS у пациентов 3 группы (в баллах).

Важно отметить, что по всем разделам шкалы KOOS, а также по шкалам WOMAC и ВАШ, средние показатели улучшались в течение всего периода наблюдения и достигли своего максимума к 3 месяцам.

Наилучшие показатели отмечены через 1 месяц после введения препарата, а к 3 месяцам средние показатели немного ухудшились, хотя это различие не всегда было статистически значимым. Наиболее значимая положительная динамика в интервале от 1 до 3 месяцев наблюдения отмечена в подразделах шкалы KOOS «качество жизни» и «симптомы» (соответственно, 14 и 12 баллов, $p < 0,05$) (рис.4.22).

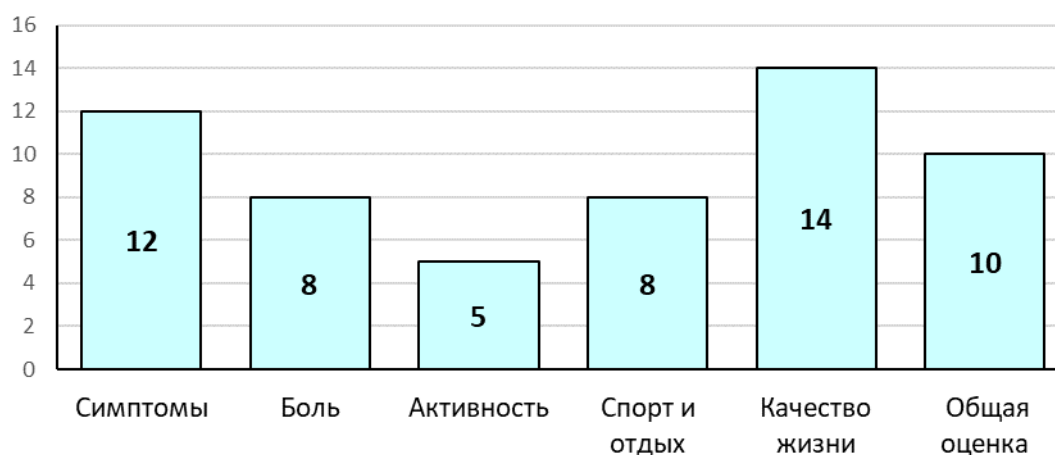


Рис.4.22. Динамика показателей KOOS в интервале от 1 до 3 месяцев наблюдения у пациентов 3 группы (в баллах).

По маркёру COMP у пациентов 3 группы после артроскопии и внутрикостного введения PRP отмечено статистически значимое повышение среднего значения этого показателя, что говорит о деструкции хрящевой ткани. Средний показатель в группе при поступлении составил 1198 ± 383 нг/мл, что примерно в 2,4 раза превышает указываемый авторами уровень у здоровых лиц ($p < 0,05$). Через 1 месяц после внутрикостного введения препарата содержание COMP возросло на 71 нг/мл и составило 1269 ± 555 нг/мл ($p < 0,05$). Далее этот показатель продолжал расти, и к 3 месяцам был равен 1295 ± 296 нг/мл, превысив начальное значение уже на 97 нг/мл ($p < 0,05$) (табл.4.3, рис. 4.23).

Таблица 4.9. Динамика содержания COMP в крови у пациентов 3 группы.

	До начала лечения	1 месяц	3 месяца	Норма (по данным здоровых респондентов)
COMP (нг/мл)	1198 ± 383	1269 ± 555	1295 ± 296	$490 \pm 77,6$

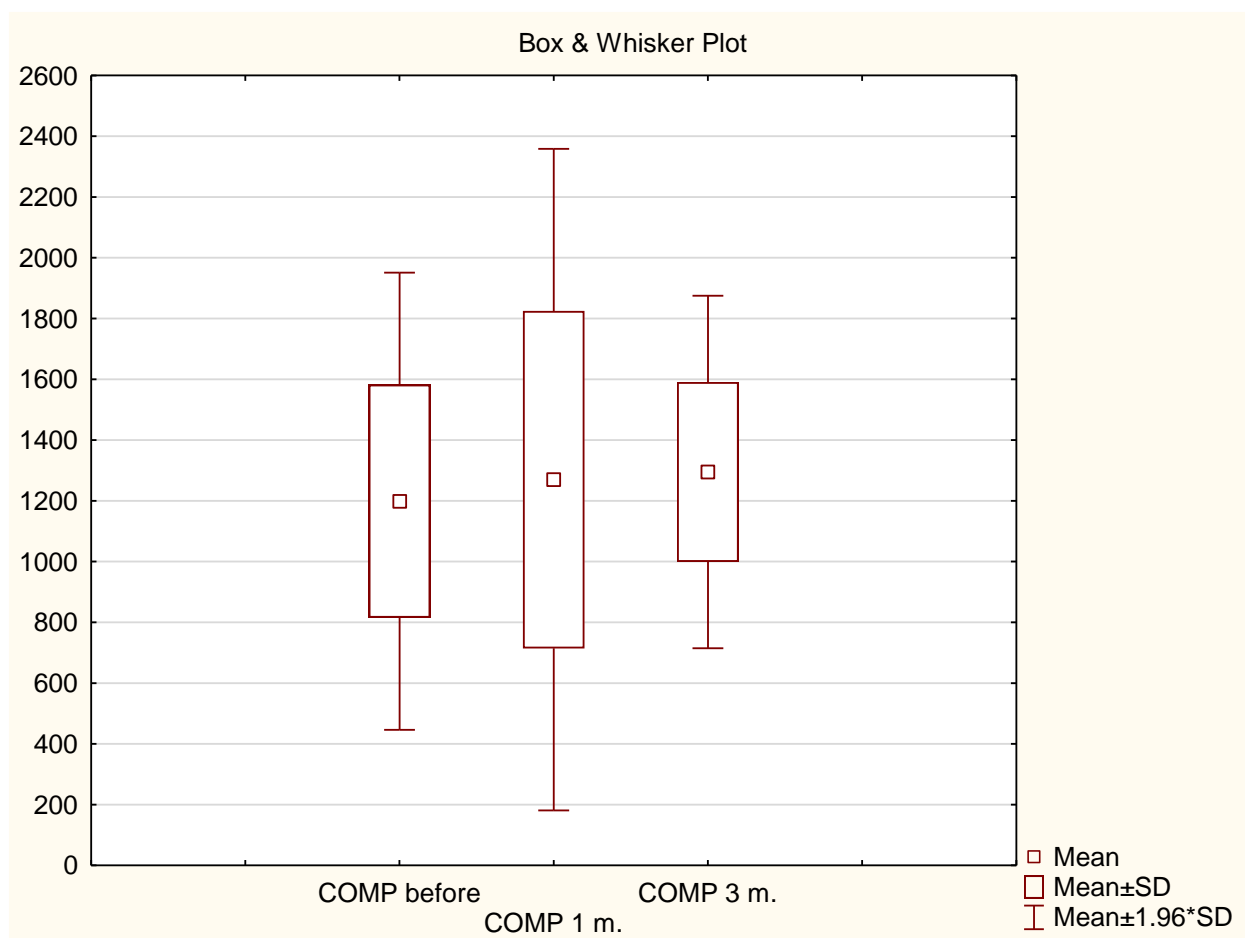


Рисунок 4.23. Динамика средних показателей COMP у пациентов 3 группы.

4.4. Суммарные показатели всех пациентов.

В группу вошли 62 пациента с остеоартрозом коленного сустава II-IV степени (по классификации Kellgren- Lawrence). Преобладали женщины (58,1 %), средний возраст Отмечено небольшое преобладание женщин, средний возраст в группе составил $56,9 \pm 14,4$ лет, средняя длительность анамнеза – $4,3 \pm 2,8$ лет (табл.4.10).

Таблица. 4.10. Общая характеристика пациентов.

Параметры	количество больных	
Женщин	36 (58,1 %)	
Мужчин	26 (41,9 %)	
Средний возраст (лет)	$56,9 \pm 14,4$	
Длительность поражения сустава (лет)	$4,3 \pm 2,8$	
Рентгенологическая стадия OA по Kellgren-Lawrence (кол-во пациентов, %)	II	33 (53,2 %)
	III	26 (42,0 %)
	IV	3 (4,8 %)

Оценка результатов показала статистически значимое снижение болевого синдрома по шкале ВАШ. Перед началом лечения боль определялась как «сильная» (средний показатель $5,6 \pm 1,5$ баллов, $p < 0,05$). Через 1 месяц среднее значение интенсивности боли по ВАШ снизилось на 2,5 балла ($3,1 \pm 1,8$ баллов, $p < 0,05$), и через 3 месяца этот показатель остался на том же уровне (рис. 4.24).

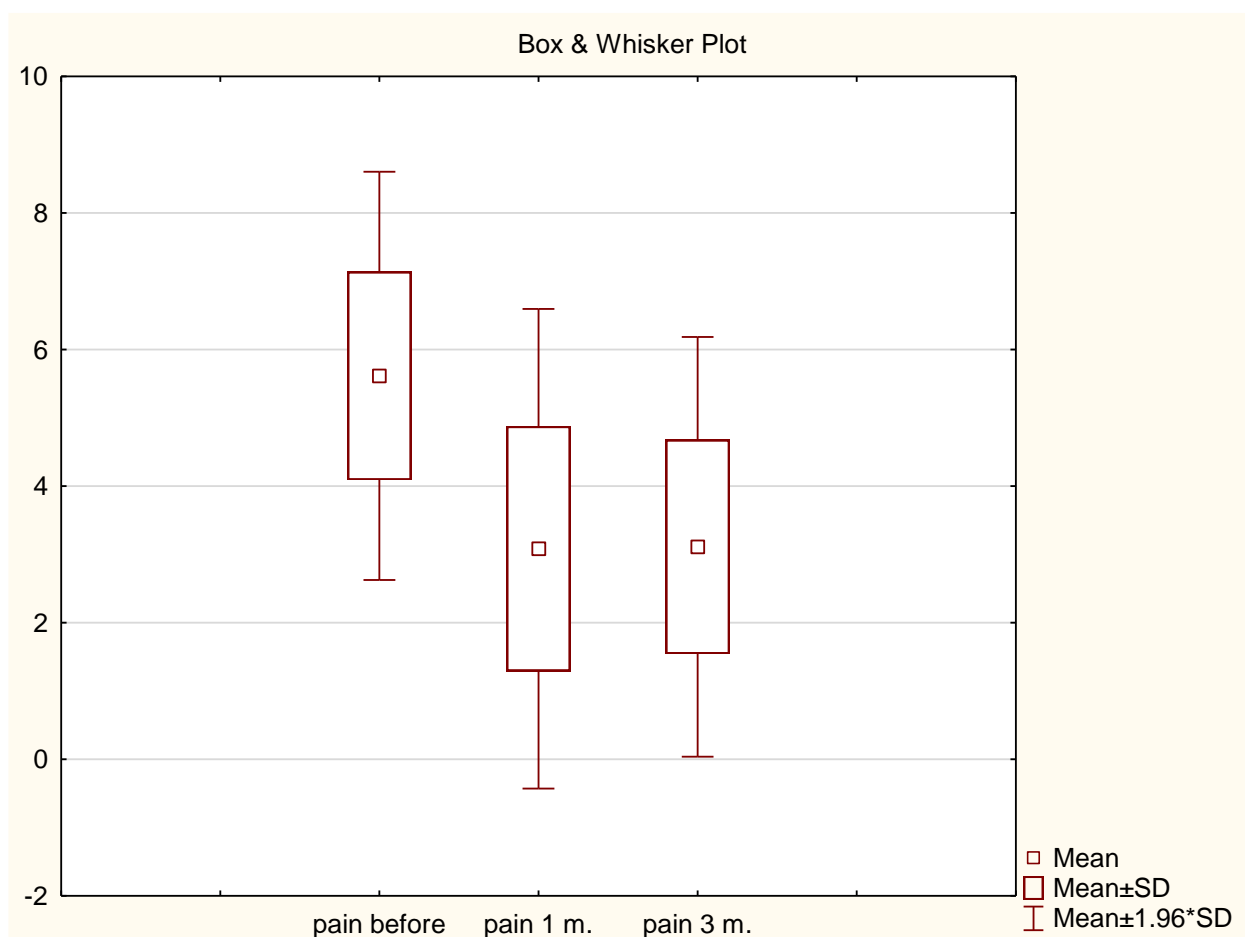


Рис.4.24. Динамика средних показателей интенсивности боли (в баллах по ВАШ).

По шкале WOMAC также отмечено существенное улучшение показателей. Средняя сумма баллов при поступлении составила $44,75 \pm 14,17$ баллов, через 1 месяц после внутрикостного введения препарата она улучшилась на 16,3 балла и составила $28,72 \pm 12,49$ баллов ($p < 0,05$), и далее к 3 месяцам уже почти не изменилась, составив $28,17 \pm 13,48$ баллов, то есть разница составила всего 0,55 баллов ($p > 0,05$) (рис. 4.25).

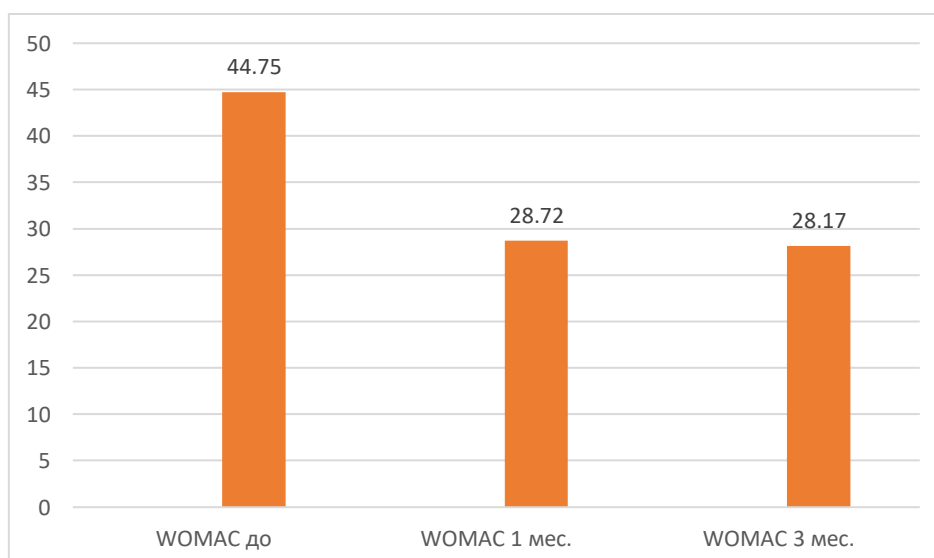


Рис. 4.25. Динамика средних показателей по шкале WOMAC (в баллах).

Положительная динамика результатов отмечается и по шкале KOOS: среднее значение суммарного показателя по этой шкале при поступлении составило $50,82 \pm 12,98$ баллов, через 1 месяц после введения препарата этот показатель улучшился на 18,43 балла и составил $69,25 \pm 12,77$ баллов ($p < 0,05$), а через 3 месяца увеличился еще на 1,91 ($71,16 \pm 15,84$) ($p < 0,05$) (рис. 4.26).

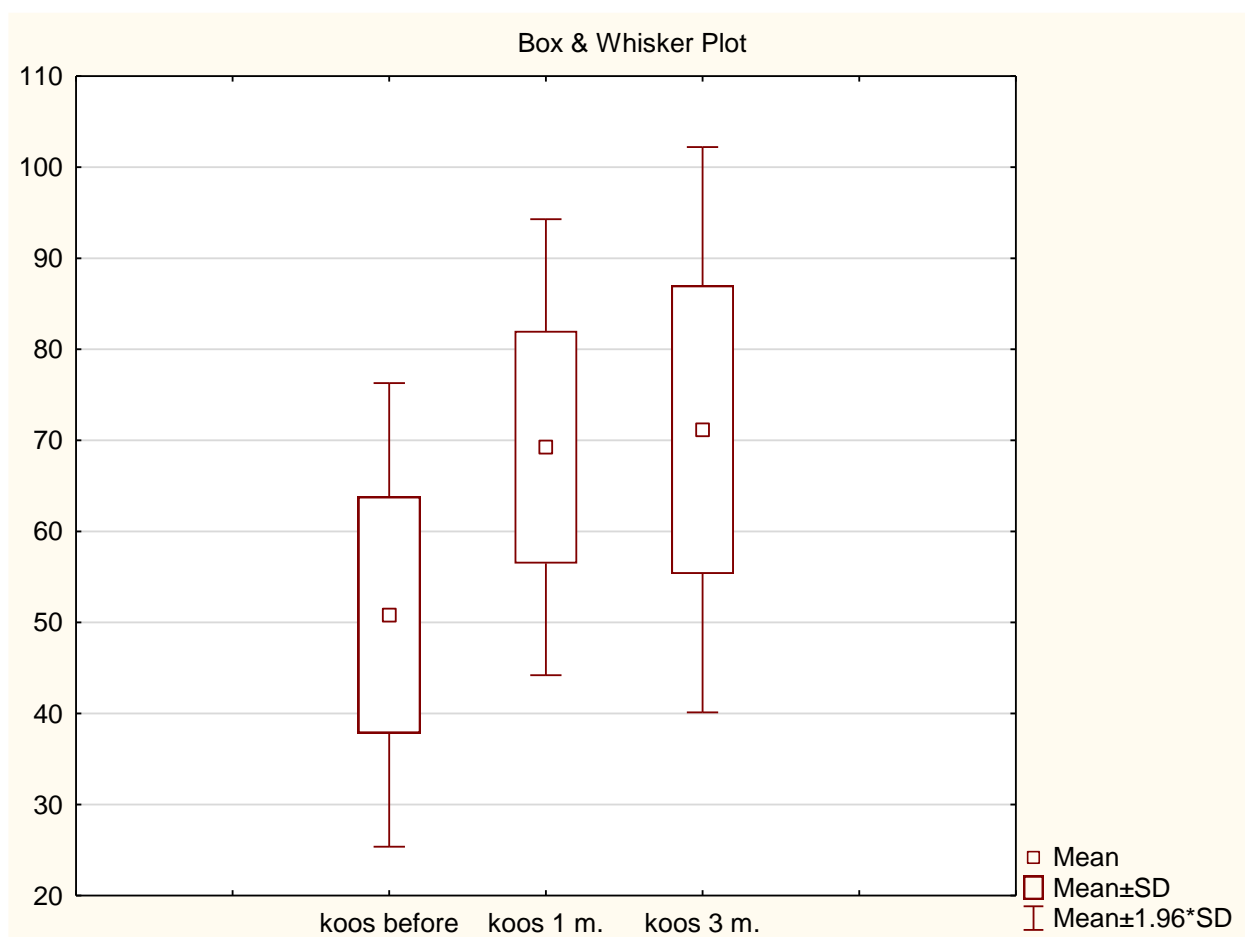


Рис. 4.26. Динамика средних суммарных показателей по шкале KOOS (в баллах).

Поскольку шкала KOOS состоит из 5 разделов, оценивающих различные аспекты состояния коленного сустава, представляет интерес их оценка и по отдельности (табл.4.11, рис.4.27)

Таблица 4.11. Оценка результатов функционального состояния коленного сустава по субшкалам KOOS (в баллах)

	К началу наблюдения	1 мес.	3 мес.
Симптомы	59.72 ± 15.33	71.42 ± 14.59	79.76 ± 14.92
Боль	52.31 ± 19.15	72.06 ± 15.90	76.38 ± 20.54
Активность	55.47 ± 17.30	73.75 ± 13.96	77.20 ± 20.05
Спорт	21.94 ± 17.16	57.50 ± 18.16	64.16 ± 29.39
Качество жизни	27.08 ± 18.31	50.00 ± 23.58	60.41 ± 31.29
Суммарный показатель	50.82 ± 12.98	69.25 ± 12.77	71.16 ± 15.84

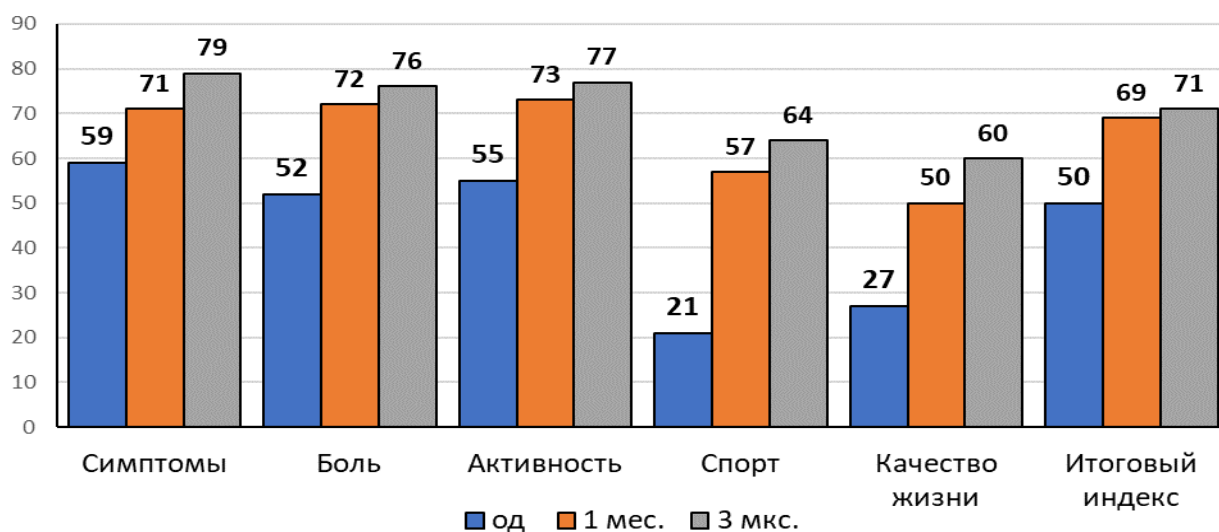


Рис. 4.27. Сравнительная оценка динамики показателей по субшкалам KOOS (в баллах).

Наиболее выраженная положительная динамика среднего показателя зафиксирована по разделам «спорт и отдых» и «качество жизни» (рис.4.28).

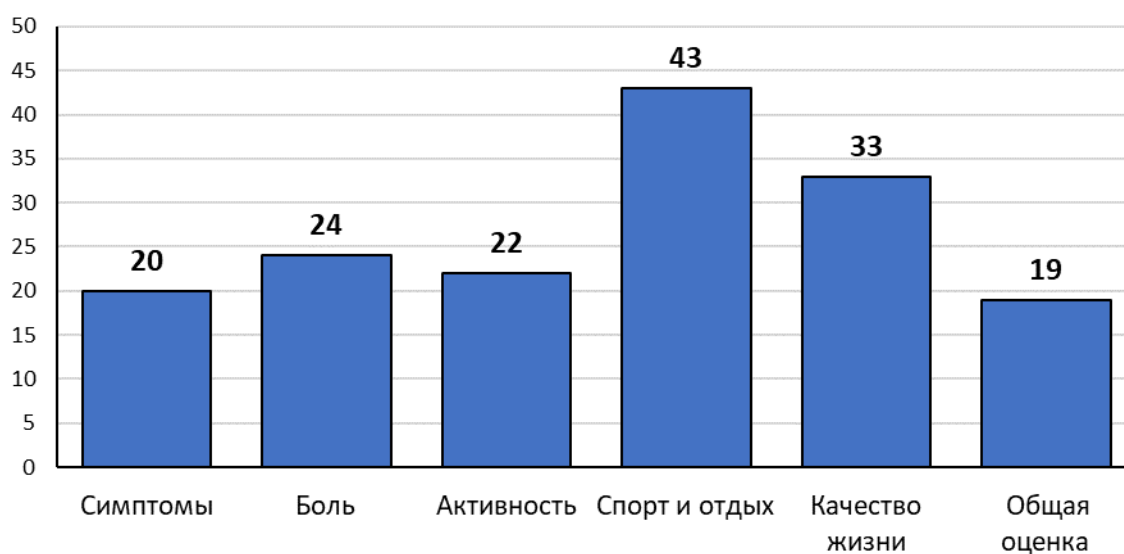


Рис. 4.28. Динамика средних показателей по субшкалам KOOS (в баллах).

По маркёру COMP после внутрикостного введения PRP, как уже отмечалось, в 1 и 3 группах зафиксирован рост этого показателя, а во 2-й группе – снижение, то есть динамика была разнонаправленная, в связи с чем анализ среднего суммарного показателя по всем наблюдавшимся пациентам нецелесообразен.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Согласно дизайну исследования, пациентам проводили монотерапию в виде внутрикостного введения PRP; никаких дополнительных лекарственных средств или процедур не применяли за исключением лечения пациентов 3-й группы наблюдения, где перед введением PRP по показаниям, основанным на данных проведенного обследования, выполняли санационную артроскопию.

По всем исследованным параметрам во всех наблюдаемых группах достигнута положительная динамика.

Интенсивность болевого синдрома по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) к началу наблюдения во всех группах была примерно одинаковой – средний показатель находился в диапазоне «сильная боль» и варьировал от 5,3 до 5,8 баллов. Через 1 месяц после внутрикостных инъекций в наибольшей степени боль снизилась в 1 группе (в 2,7 раза, $p < 0,05$). В наименьшей степени положительная динамика отмечена у пациентов 2 группы (в 1,6 раза, $p < 0,05$), что обусловлено более выраженными морфологическими изменениями пораженного сустава. К 3 месяцам наблюдения боль у пациентов 1 и 2 групп стала немного более интенсивной, однако это увеличение среднего показателя на 0,2 балла не было клинически значимым. В то же время, в 3-й группе боль продолжала снижаться достаточно существенно, и в интервале от 1 до 3 месяцев средний показатель снизился еще на 0,9 балла, достигнув лучшего значения среди всех наблюдаемых групп в абсолютном выражении (2,1 балла) и сравнявшись с 1-й группой по степени снижения относительно начального уровня (в 2,7 раза, $p < 0,05$) (рис.5.1).

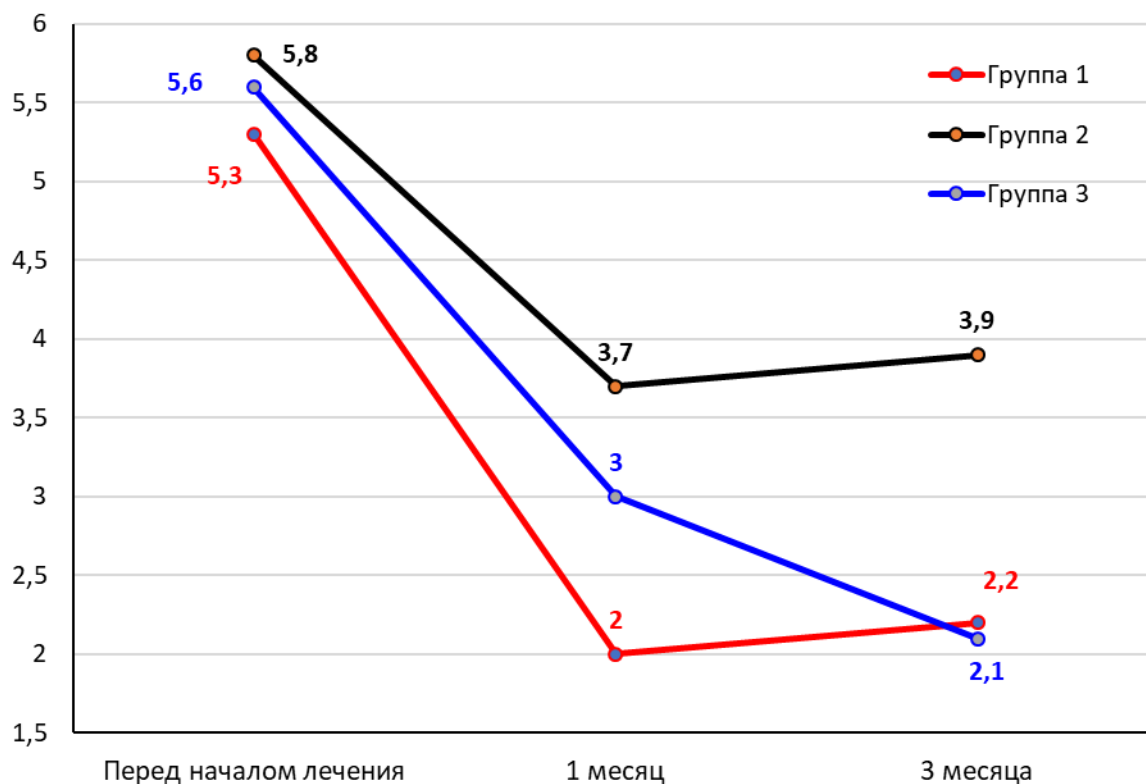


Рисунок 5.1. Динамика средних показателей болевого синдрома (в баллах по ВАШ).

Показатели WOMAC также к началу наблюдения не имели значительных отличий, находясь в интервале от 48,72 до 42,62 баллов, однако все же средний показатель в 3 группе был похуже, чем в 1-й группе, на 6,1 балла, и чем, во 2-й группе, на 4,26 балла. Через 1 месяц после внутрикостное введение PRP во всех группах отмечено существенное улучшение среднего показателя по шкале WOMAC, однако максимальные показатели отмечаются у 3 группе (на 21,43 балла). Немного уступала положительная динамика в 1-й группе (на 19,07 балла), однако во 2-й группе улучшение составило всего 11,34 балла. К 3 месяцам наблюдения в 1 и 2 группах средние показатели немного ухудшились, однако в 3-й группе средний показатель прибавил еще 3,95 балла, достигнув лучшего значения среди всех групп как в абсолютном выражении (23,34 баллов), так и по

степени улучшения относительно начального уровня (в 1,5 раза, $p < 0,05$) (рис.5.2).

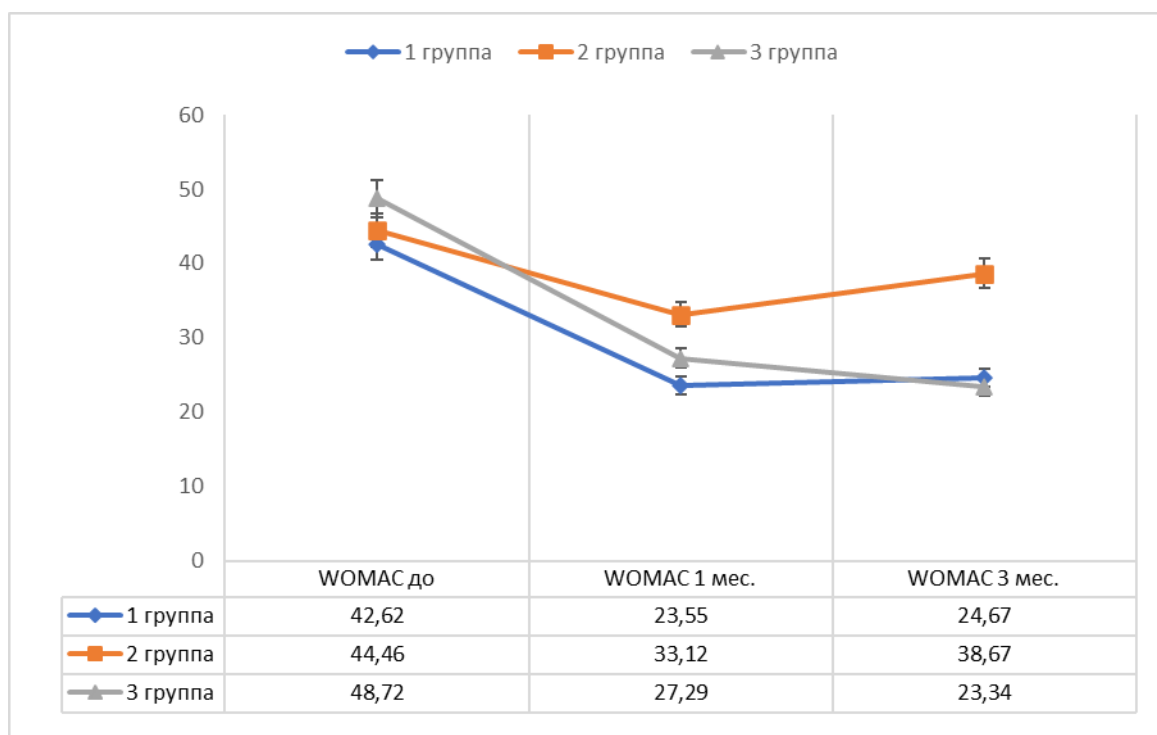


Рисунок 5.2. Динамика средних показателей WOMAC (в баллах).

Суммарные показатели KOOS к началу наблюдения существенно не отличались у пациентов 1 и 2 групп, однако в 3-й группе среднее значение было хуже соответственно на 9,58 и 8,25 баллов ($p < 0,05$). Это обусловлено дополнительными существенными ограничениями, которые были вызваны повреждениями менисков, явившихся показанием к артроскопии. После выполнения артроскопической менискэктомии и санации сустава боли и функция оперированного сустава существенно улучшились, дав в комплексе с внутрикостным введением PRP наиболее выраженную положительную динамику (+ 27,29 баллов), что на 8,07 балла больше, чем в 1-й группе и на 15,08 баллов больше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). К 3 месяцам наблюдения средние суммарные показатели KOOS в 1 и 2 группах существенно не изменились (разница составила соответственно 0,13 и 2,0 балла), тогда как в 3-й группе средний показатель прибавил еще 10,11 балла, достигнув лучшего значения среди всех групп как в абсолютном выражении (80,6 баллов), так и

по степени улучшения относительно начального уровня (в 1,9 раза, $p < 0,05$) (рис.5.3).

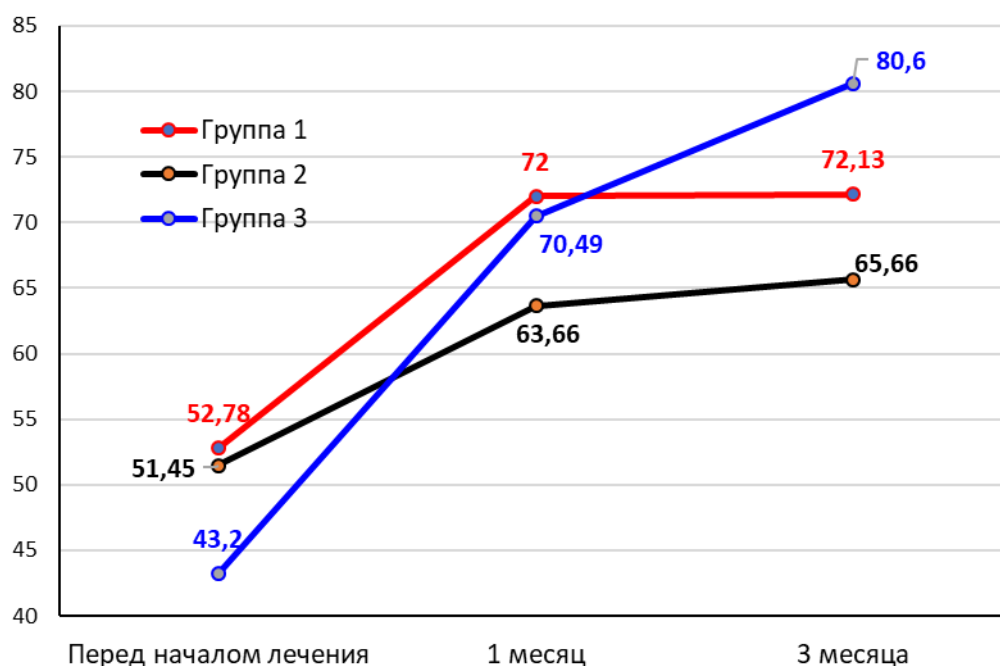


Рисунок 5.3. Динамика средних суммарных показателей KOOS (в баллах).

Более детальный анализ по отдельным разделам шкалы KOOS показал, что наиболее выраженные изменения отмечены в разделах «спорт и отдых» и «качество жизни», при этом наилучшая динамика отмечена у пациентов 3-й группы (рис.5.4).

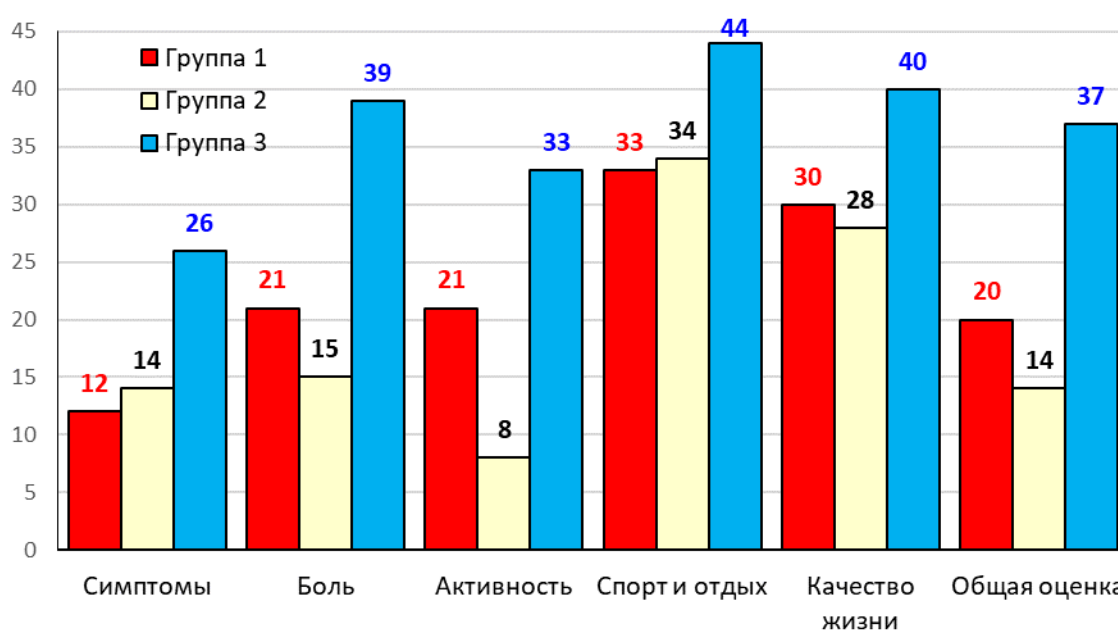


Рисунок 5.4. Улучшение средних показателей по разделам шкалы KOOS к 1 месяцу наблюдения (в баллах).

В разделе «спорт и отдых» динамика к первому месяцу была ярко выражена, однако во всех группах примерно одинаковая, колеблясь в диапазоне от +32,50 до +36,43 баллов. Однако к 3 месяцу средний показатель по данному разделу в 1 группе немного снизился (на 5 баллов), тогда как во 2-й группе отмечено значительное снижение (на 18,12 баллов), а в 3-й группе средний показатель продолжил улучшаться, прибавив еще 8,04 балла. Объяснение таким результатам лежит, на наш взгляд, в значительной степени в области психологии пациентов 2-й группы, которые, почувствовав улучшение к 1 месяцу, превысили допустимый уровень физической активности, что на фоне морфологических изменений в пораженном суставе вызвало обострение и заставило вернуться к соблюдению определенного охранительного режима. Обращает на себя внимание продолжающаяся положительная динамика в 3-й группе, в результате чего по данному разделу достигнут лучший показатель среди всех групп как в абсолютном выражении (68,75 баллов), так и по степени улучшения относительно начального уровня (в 2,8 раза, $p < 0,05$) (рис.5.5).

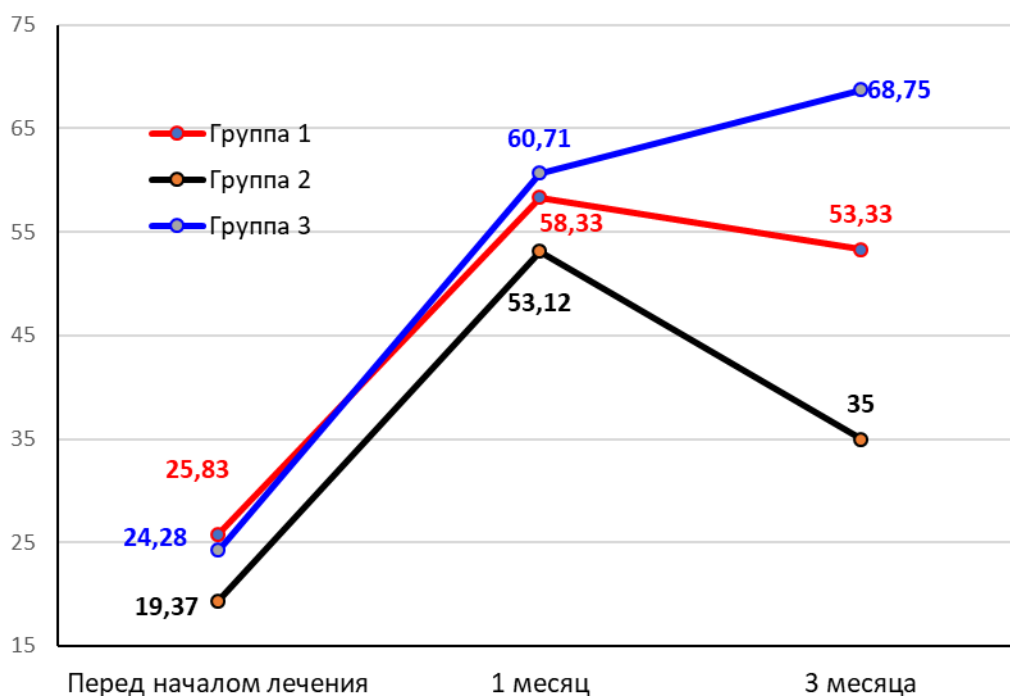


Рисунок 5.5. Динамика средних показателей по разделу KOOS «спорт и отдых» (в баллах).

В разделе «качество жизни» отмечена постоянная положительная динамика в течение всего периода наблюдения. В абсолютном выражении к 3 месяцам она была наибольшей у пациентов 3-й группы (+40,4 балла), в 1-й группе эта разница была на 10,3 балла меньше (+30,1 балла), и еще меньше – во 2-й группе (+27,87 балла). Тем не менее, относительно начального уровня во всех группах это улучшение составило 2,2 раза ($p < 0,05$) (рис.5.6).

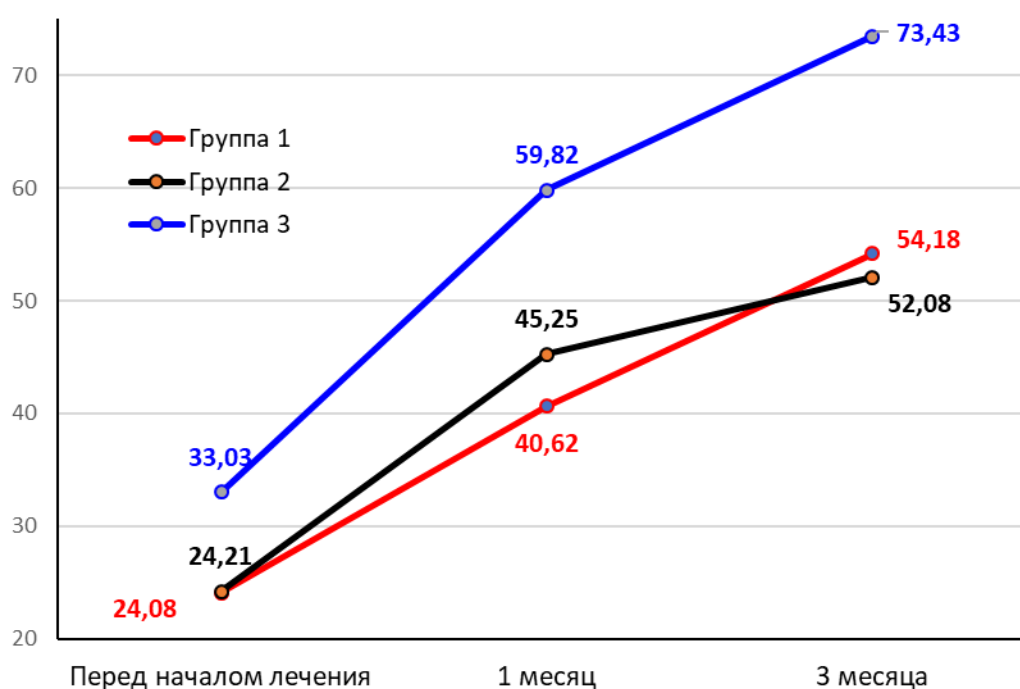


Рисунок 5.6. Динамика средних показателей по разделу KOOS «качество жизни» (в баллах).

Интересен и анализ динамики средних показателей KOOS в интервале между 1-м и 3-м месяцами наблюдения. Только по разделу «качество жизни» отмечено улучшение во всех группах. По остальным разделам шкалы KOOS средние показатели 1-й группы находятся в области нулевой отметки (от +1 до -5 баллов), а во 2-й группе отмечено существенное снижение в разделе «спорт и отдых», причины чего обсуждены выше. И только в 3-й группе по всем разделам шкалы отмечен статистически значимый рост (рис. 5.7).

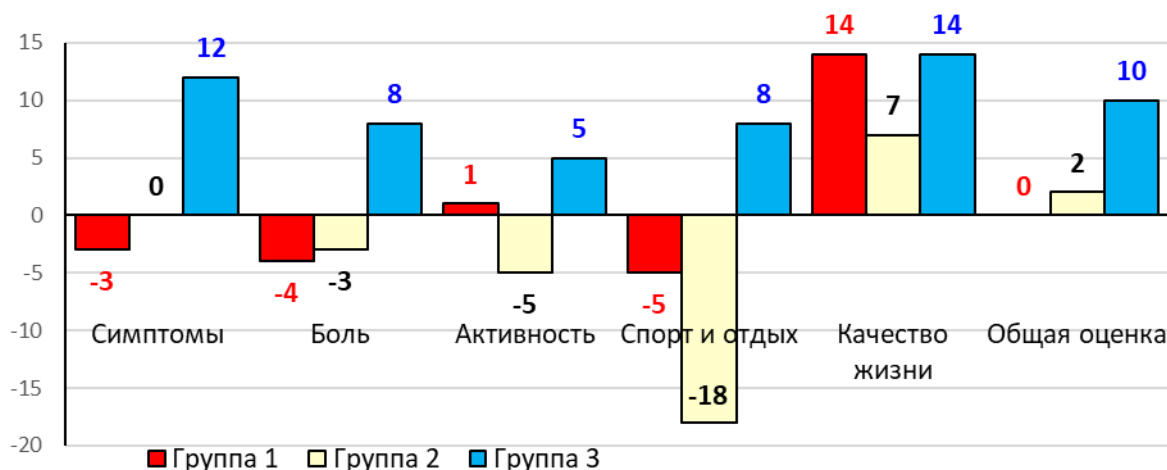


Рисунок 5.7. Динамика средних показателей по разделам KOOS между 1 и 3 месяцами наблюдения.

Исследование крови на **содержание COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein)**, по мнению авторов, является биомаркером процессов деструкции суставного хряща. Вместе с тем, мы в своих наблюдениях получили достаточно интересные результаты, существенно отличающиеся в разных группах.

Перед началом лечения содержание COMP было у пациентов всех групп значительно выше той нормы, которая описана в литературе (в 2,4-2,7 раза), однако отличия средних показателей в группах были не очень значительными. В то же время, через 3 месяца средний показатель COMP у пациентов 1-й группы увеличился на 416,4 нг/мл (рис.5.8).

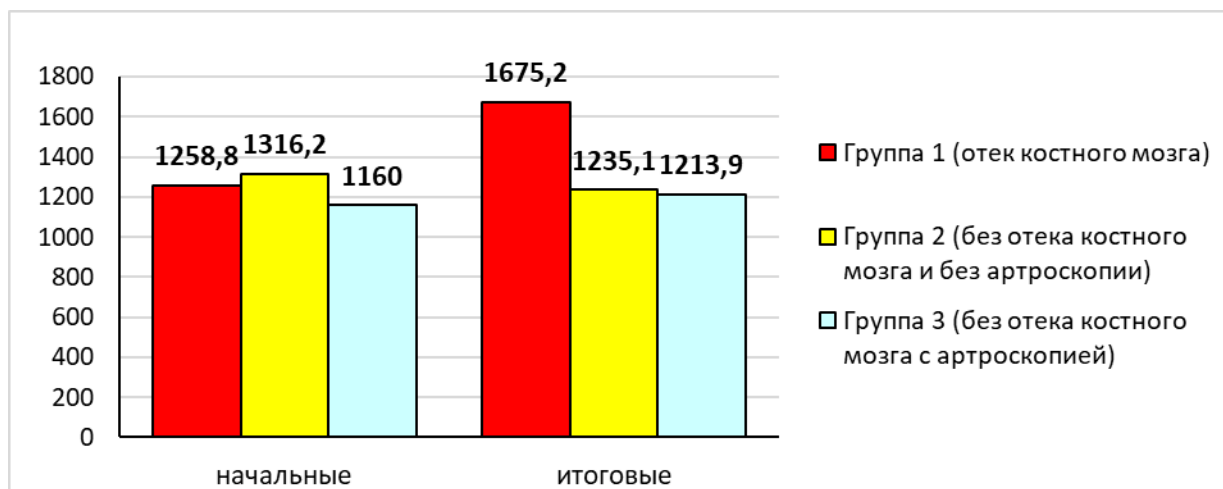


Рисунок 5.8. Средние значения содержания COMP в периферической крови (в нг/мл).

Во 2-й и 3-й группах средние показатели менялись не столь значительно, однако, что очень важно, разнонаправленно. Если во 2-й группе средний показатель снизился к концу наблюдения на 81 нг/мл, то в 3-й группе, наоборот, повысился на 53,9 нг/мл (рис.5.9).

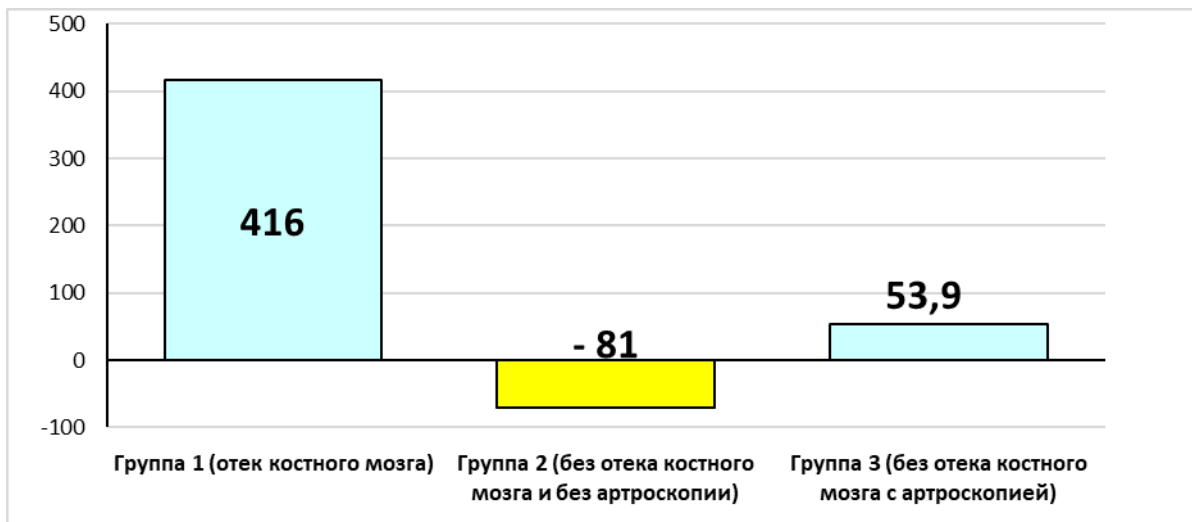


Рисунок 5.9. Изменения средних значений СОМР к 3 месяцам наблюдения (в нг/мл).

Однако, если рассматривать причины роста или снижения среднего показателя СОМР во 2 и 3 группах, можно увидеть, что внутри каждой группы были пациенты, у которых содержание СОМР как снижалось (55,6 % во 2-й группе и 44,4 % в 3-й группе), так и повышалось. И только в 1-й группе у всех пациентов зафиксировано повышение СОМР (рис.5.10).

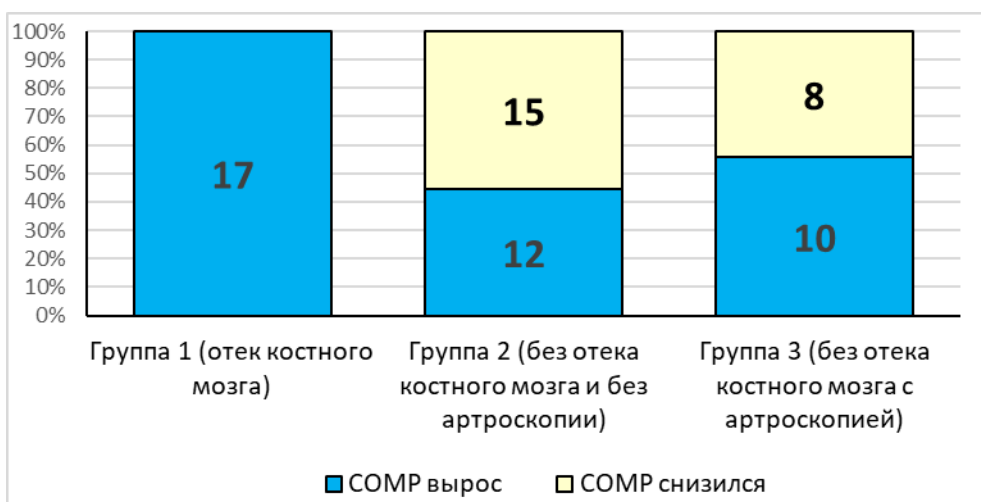


Рисунок 5.10. Изменения содержания СОМР к концу наблюдения в сравнении с начальным уровнем (кол-во пациентов).

Это говорит о том, что только в 1-й группе на содержание СОМР влияет доминирующий однонаправленный фактор, а в группах 2 и 3 эти факторы разнонаправленные и почти равнозначные, так что мы имеем дело с неким результирующим показателем в зависимости от преобладания влияния одного из них.

В 1 группе наблюдения с отеком костного мозга значительное (на 416 нг/мл) увеличение среднего показателя содержания СОМР после введения PRP можно объяснить активизацией обменных процессов в патологически измененном суставном хряще. Соответственно, активизировались процессы как синтеза, так и деструкции – сустав «избавлялся» от патологически измененной хрящевой ткани, что вызвало рост концентрации СОМР в периферической крови.

Во 2-й группе изначально процесс хрящевой деструкции был гораздо более выражен, что подтверждено рентгенологическим и МРТ-исследованиями и отразилось на несколько более высоких показателях содержания СОМР перед началом лечения. Введение PRP так же, как и в 1-й группе, активизировало обменные процессы, однако, кроме того, способствовало купированию выраженных воспалительных реакций, которые у пациентов 1-й группы были гораздо менее выражены. У 44,4 % пациентов эти разнонаправленные влияния привели в итоге к увеличению содержания СОМР, а у остальных 55,6 % - к снижению, в связи с чем средний показатель по группе снизился на 81 нг/мл.

В 3-й группе процессы, влияющие на содержание СОМР, были аналогичными, однако здесь прибавилось еще хирургическое воздействие на ткани сустава, способствующее появлению продуктов тканевой деструкции. Поэтому, несмотря на то, что пациенты в этой группе также разделились (у 55,6 % СОМР повысился, а у 44,4 % - понизился), все же здесь преобладали пациенты с повышением СОМР, и средний показатель по группе показал рост содержания СОМР на 53,9 нг/мл, что в 7,7 раз меньше, чем рост СОМР в 1-й группе.

Таким образом, мы видим, что, хотя во всех группах наблюдения удалось получить ярко выраженный положительный эффект, результаты неоднозначны и требуют определенного осмысления и комментариев.

Несмотря на то, что начальные жалобы пациентов и степень дисфункции пораженных суставов в группах наблюдения были сопоставимы, причины этих проявлений остеоартроза были различны, что повлияло и на результаты лечения.

В 1-й группе основной причиной, вызывающей боль и дисфункцию, был отек костного мозга – фактор, который в ряде случаев не диагностируется ввиду отсутствия должной настороженности врача. Отсутствие информации об отеке костного мозга часто является причиной несоответствия рентгенологической картины (соответствующей I-II стадии остеоартроза) и достаточно тяжелых болей и дисфункции. Введение PRP непосредственно в зону отека способствует его регрессу и, как следствие, приводит к улучшению жизнедеятельности суставного хряща и к положительному эффекту лечения. О таком механизме, в частности, свидетельствует наиболее быстрое снижение болевого синдрома и более медленная коррекция функциональных нарушений в 1-й группе.

Во 2-й группе основной причиной, вызывающей боль и дисфункцию, явилась ремодуляция суставной поверхности, то есть морфологические изменения, что подтверждается данными рентгенологического исследования (II-IV ст. по Kellgren-Lowrence). Введение PRP в субхондральную кость позволяет улучшить жизнедеятельность суставного хряща, однако на фоне сохраняющихся глубоких хрящевых дефектов, дисконгруэнтности суставных поверхностей, остеофитов, эффект оказался не столь выраженным, как в 1-й группе, и к 3 месяцам начал снижаться. Возможность повышенной физической активности, в том числе в виде занятий спортом, для этих пациентов оказалась по-прежнему ограниченной, что выявлено при анализе раздела «спорт и отдых» шкалы KOOS. Для таких пациентов, очевидно, недостаточно монотерапии, их лечение требует комплексного подхода.

В 3-й группе основной причиной, вызывающей боль и дисфункцию, явились повреждения менисков и сопутствующие им повреждения суставного хряща. Поставленный на основании комплексного обследования диагноз явился прямым показанием к артроскопии, в ходе которой выполняли резекцию поврежденной части мениска, а также обработку поврежденных участков хряща и зон хрящевых дефектов. Такая артроскопическая санация сустава сама по себе должна дать значительный положительный эффект, который, безусловно, усиливается за счет внутрикостного введения PRP в конце операции. Этим объясняются и существенно более выраженная положительная динамика по всем показателям, и продолжение улучшения их средних значений в течение всего периода наблюдения. Фактически в 3-й группе проведено лечение не в виде монотерапии, как в 1 и 2 группах, а в виде комплекса, в сочетании с санирующей артроскопической операцией.

Проведенное исследование позволяет заключить, что:

- отек костного мозга способен вызывать значительную боль и дисфункцию даже на фоне минимальных рентгенологических изменений в суставе;
- эффективность внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы не вызывает сомнений, что подтверждается статистически значимой положительной динамикой по всем исследованным показателям;
- выраженный эффект достигается даже при монотерапии в виде однократного введения PRP на фоне отсутствия сопутствующих лечебных воздействий медикаментозного и немедикаментозного характера, однако уже к 3 месяцам эффект начинает снижаться, что заставляет думать о целесообразности проведения параллельной комплексной терапии;
- включение в комплекс лечения санирующей артроскопической операции существенно улучшает результаты и способствует достижению пролонгированного эффекта.

Заключение

При внутрикостном введении PRP во всех группах получена выраженная положительная динамика. Наилучший результат достигнут при сочетании инъекций с санационной артроскопией, что объясняется наличием перед началом лечения, в отличие от других групп, механических внутрисуставных препятствий для движений, поддерживающих воспалительную реакцию и боль. После устранения этих препятствий в ходе артроскопии получен ожидаемо максимальный эффект. У пациентов 1-й группы наши наблюдения показали, что при введении PRP в центр очага отека костного мозга этот отек регрессирует, тем самым устраняется главная причина боли и дисфункции. Этим объясняется преимущество результатов лечения пациентов 1-й группы перед 2-й, где проблемы были вызваны в основном органическими поражениями и деформацией суставных поверхностей. Однако и во 2-й группе внутрикостные инъекции PRP позволили добиться отчетливого положительного результата.

Данные настоящего исследования также показывают положительный эффект проведенных внутрикостных инъекций, проявляющийся значительным снижением интенсивности боли и улучшением функции сустава по шкалам WOMAC и KOOS, и что немаловажно, сохранением результатов в течение нескольких месяцев после вмешательства. Особенно важно отметить, что положительный результат получен при преобладании пациентов с III стадией ОА, при которой уже рекомендовано эндопротезирование сустава. Однако, полученные положительные результаты, позволяют предположить, что данная методика может быть использована на поздних стадиях ОА, в том числе, при наличии противопоказаний к большим хирургическим вмешательствам, сопровождающихся высоким риском послеоперационных осложнений.

Разработанная нами методика внутрикостного введения препарата PRP в субхондральную зону является малоинвазивным доступным способом

лечения гонартроза, полученный по технологии REGENACR препарат PRP обладает пролонгированным лечебным действием.

Данные настоящего исследования во многом согласуются с данными других авторов, которые так же применяли PRP внутрикостно в лечении гонортроза как Sanchez M. et al. 2016 г. и Su K. al. 2018 г.

Особо следует отметить, что в данном исследовании внутрикостное введение PRP проводилось в виде монотерапии, это лечение не сопровождалось дополнительно ни приемом медикаментов, ни физиопроцедурами. В дальнейшем, на наш взгляд, можно будет рекомендовать внутрикостное введение PRP как компонент комплексного лечения, однако разработка такой схемы не входила в задачи данного исследования.

ВЫВОДЫ

1. При гонартрозе II-IV степени по классификации Kellgren в 27,4 % случаях выявлен отек костного мозга в подлежащей субхондральной кости, который может быть визуализирован с помощью МРТ. Средний показатель болевого синдрома по 10-балльной шкале ВАШ при этом составил 5,3 балла.
2. Препарат PRP целесообразно вводить непосредственно в зону отека костного мозга (при его выявлении) или непосредственно под зону хондромалиции, представленной склерозированной костной тканью.
3. Методика внутрикостного введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с помощью троакара под рентгенологическим контролем позволила во всех случаях ввести препарат точно в запланированный локус, избежав при этом осложнений и нежелательных побочных реакций.
4. Анализ крови на СОМР не позволил выявить статистически значимую корреляцию между динамикой этого показателя с показателями шкал WOMAC, KOOS и ВАШ. Таким образом, его роль как биомаркера при оценке результатов лечения пациентов с гонартрозом не нашла подтверждения в наших исследованиях и требует дальнейшего изучения.
5. Внутрикостное введение препарата PRP позволило у пациентов с верифицированным отеком костного мозга снизить болевой синдром в среднем на 3,7 баллов (в 2,7 раза) и улучшить показатели шкал WOMAC и KOOS соответственно на 19,7 и 19,3 баллов. Проведение внутрикостной PRP-терапии в качестве моновоздействия у пациентов без отека костного мозга приводит к худшим результатам по всем исследованным параметрам.
6. После однократного внутрикостного введения PRP, примененного как монотерапия, отмечена тенденция к снижению результатов к 3 месяцам наблюдения, тогда как сочетание этого метода с артроскопией дало более выраженный и более стойкий эффект.

Практические рекомендации

1. У всех пациентов с верифицированным гонартрозом и показателем ВАШ выше 3,5 баллов по 10-балльной шкале ВАШ вне зависимости от другой клинической симптоматики и данных рентгенологического обследования необходимо выполнять МРТ, где прицельно искать признаки отека костного мозга в субхондральных отделах костей, формирующих коленных суставов.
2. Внутрикостное введение препарата PRP целесообразно осуществлять под полноценной анестезией в стерильной операционной, используя троакары типа ВОНР и иглу для трепанобиопсии. Позиционирование троакара и иглы необходимо осуществлять с помощью рентгеновского аппарата ЭОП, что позволит точно доставить препарат PRP в оптимальный локус, которым следует считать область отека костного мозга (при его выявлении) или костную ткань, непосредственно подлежащую зоне хрящевого дефекта.
3. Для достижения хорошего эффекта достаточно одной внутрикостной инъекции, однако более выраженного и устойчивого результата можно добиться, применив комплексное лечение с включением в него внутрикостных инъекций PRP по нашей методике.

Перечень используемых сокращений

- ВАШ – Визуальная аналоговая шкала.
- МПКТ – Минеральной плотности костной ткани.
- МРТ – Магнитно-резонансная томография.
- МСК – Мезенхимальные стволовые клетки.
- ОА – Остеоартроз.
- ОКМ – Отёк костного мозга.
- РА – Ревматоидный артрит.
- СХК – Субхондральная костная киста.
- ЭОП – Электронно-оптического преобразователя.
- AGG – Аггрекан.
- ALP – Синтез щелочной фосфатазы.
- COMP – Олигомерный матриксный белок хряща.
- COL2 – Коллаген 2 типа.
- DMP-1 – Дентин матриксной белок-1.
- FN – Фибронектин.
- IGF-1 – Инсулиноподобный фактор роста-1.
- IGF-2 – Инсулиноподобного фактора роста – 2.
- IL-1 β – Интерлейкин 1, бета.
- IL-6 – Интерлейкин-6.
- KOOS – Оценка исхода травмы колена и остеоартроза.
- MMP – Металлопротеиназа.
- OCN – Остеокальцин.
- OPG – Остеопротегерин.
- OPN – Остеопонтин.
- PGE2 – Простагландинов E2.
- PRP – Platelet Rich Plasma - Обогащенная тромбоцитами плазма.
- RANK – Рецепторный активатор нуклеарного фактора карра.
- RANKL – Рецепторный активатор нуклеарного фактора карра β – лиганд.

RUNX2 и OSX – Факторы транскрипции, который регулирует дифференцировки остеобластов.

SOST – Селективной остеоцитарной экспрессия склеростина.

TGF- β – Трансформирующий ростовой фактор бета.

TNF- α – Фактор некроза опухоли-альфа.

TRAP – Тартрат резистентная кислая фосфатаза.

US – УЗИ -ультразвуковое исследование.

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Wnt/beta-catenin – Сигнальный путь бета-катенин.

WOMAC - Индекс артрозов университета Западного Онтарио и Мак-Мастер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева, М.В. Доказательная медицина в России / М.В. Авксентьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2006. — № 2. — 3-7 с.
2. Аионов, С.П. Классификация и методы лечения хрящевых дефектов / С.П. Миронов, Н.П. Омеляненко, Е. Кон, А.К. Орлецкий, И.Н. Карпов, А.П. Курпьяков // Вестн. травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 2008. - № 3. - 81-85 с.
3. Азизов, М.Ж. Артроскопическая диагностика и лечение заболеваний коленного сустава / М.Ж. Азизов, Н.В. Ступина, М.Э. Ирисметов и др. // Травматология и ортопедия России. – 2005 (35) –19-20 с.
4. Алексеева, Л.И. Эпидемиологические основы остеоартроза (ОА): методология, распространенность, факторы риска в этнически неоднородных группах населения России и фармакотерапия: Дисс. д-ра мед. наук. /Алексеева Людмила Ивановна. – М., 2000; 198 с.
5. Алексеева, Л.И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе. / Л.И. Алексеева, Е. М. Зайцева // НИИ ревматологии РАМН Научно-практическая ревматология. – М.,— 2009 г. — № 4 —41-48 с.
6. Алексеева, Л.И. Остеоартроз в практике врача - терапевта / Л.И. Алексеева, А.Л. Верткин, В.С. Иванов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 7. – 51-54 с.
7. Андреева, Т.М. Ортопедическая заболеваемость и организация специализированной помощи при патологии костно-мышечной системы / Т.М. Андреева, В.В. Троценко // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – М.,— 2006; 1: 3–6 с.
8. Ахмеджанов, Ф.М. Магнитно-резонансная томография при травматических повреждениях коленного сустава, сопоставления с данными артроскопии / Ф.М. Ахмеджанов, А.В. Королев // Сборн. Мат. Зимнего Всеросс. Симп. «коленный и плечевой сустав - XXI век», -М., 6-7 декабрь 2000. 14-15 с.

9. Ахмеров, Р.Р. Применение тромбоцитарной аутоплазмы при лечении гонартрозов и коксартрозов / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, З.М. Аминова и др. // Практическая медицина – 2013. – Т. 13, № 1-2. – 17 с.
10. Багирова, Г.Г. Остеоартроз: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение: монография / Г.Г. Багирова, О.Ю. Майко - М.: Арнебия, 2005. —224 с.
11. Башкина, А.С. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в купировании болевого синдрома большого вертела / А.С. Башкина, Т.С. Широкова, Т.С. Князева, и др. // Травматология и ортопедия –2011. – Т. 60, № 2. – 5761 с.
12. Берглезов, М.А. Остеоартроз (этиология, патогенез) / М.А. Берглезов, Т.М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова – М., 2006, № 4, 79-86 с.
13. Бирюков, С.Ю. Диагностическая артроскопия – обоснованность и степень ответственности / С.Ю. Бирюков, С.П. Макаревич, А.В. Ковтун и др. // Травматология и ортопедия России, 2005, № 35 –30 с.
14. Блоков, М.Ю. Малоинвазивная хондропластика локальных дефектов суставной поверхности мыщелков бедренной кости с использованием коллагеновой мембраны: автореф...дисс.к.м.н. / Блоков Максим Юрьевич– М., 2015 –22 с.
15. Брагина, С.В. Структура стойкой утраты трудоспособности у пациентов с гонартрозом / С.В. Брагина, Р.П. Матвеев // Гений ортопедии. – 2011, № 4 96–100 с.
16. Бунчук, Н.В. Дифференциальный диагноз остеоартроза коленного сустава / Н.В. Бунчук // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 2. – 84-90 с.
17. Бурулев, А.Л. Магнитно-резонансная томография в диагностике повреждений коленного сустава / А.Л. Бурулев, Д.В. Медведев, А.П. Трачук, С.Ю. Доколин // Травматология и ортопедия России, 2005, № 35 –33 с.
18. Гаркави, А.В. Травматология и ортопедия: учебник / А.В. Гаркави, Г.М. Кавалерского– под ред. Академия – М., 2013 –495-513 с.

19. Гаркави, А.В. Диагностика степени тяжести гонартрозов на основе шкалы балльной оценки / А.В. Гаркави, А.Е. Семевский // Травматология и ортопедия России, 2007 № 3 (45) –25 с.
20. Гаркави, А.В. Эффективность применения синовиальных протезов в лечении остеоартрозов коленного сустава / А.В. Гаркави, А.Е. Семевский // Травматология и ортопедия XXI века Матер. VIII съезда травматологов-ортопедов России – Самара, 2006, 494-495 с.
21. Гаркави, А.В. Роль артроскопии в определении показаний к эндопротезированию коленного сустава при гонартрозах / А.В. Гаркави, А.Б. Серебряков, А.А. Тарбушкин, Д.А. Гаркави // Врач, 2013 - № 6, 77-80 с.
22. Гаркави, А.В. Медикаментозная терапия пациентов с гонартрозом после артроскопической менискэктомии / А.В. Гаркави, Л.Л. Силин и др. // Медицинская помощь, 2005, № 4, 24-30 с.
23. Гаркави, А.В. Оценка степени хондромалиции как основа определения лечебной тактики при гонартрозе / А.В. Гаркави, Л.Л. Силин и др. // Здравоохранения и медицинская техника, 2005, № 2 (16) 48-49 с.
24. Голубев, Г.Ш. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться структурно-модифицирующими препаратами / Г.Ш. Голубев, О.С. Кригштейн // Междун. журн. мед. Практики. 2005, № 2, 38-52 с.
25. Горбатенко, А.И. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов / А.И. Горбатенко, Н.О. Костяная // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова – 2016 - № 2 –40-45 С.
26. Данилов, М.А. Оптимизация локальной терапии остеоартроза коленных суставов с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы: автореф. дисс. к.м.н. / Данилов Максим Александрович. – М., 2017, 26 с.
27. Дейкало, В.П. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата / В.П. Дейкало, А.Н. Мастыков, К.Б. Болобошко // Вестник ВГМУ. –М., 2011 – № 4. – 6-12 с.

28. Дейкало, В.П. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении посттравматической хондропатии коленного сустава / В.П. Дейкало, А.Н. Мастыков, К.Б. Болобошко // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 5. – 77-81 с.
29. Демкин, С.А. Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмой и препаратом гиалуроновой кислоты / С.А. Демкин, К.В. Байдова, Н.П. Стецкий, Н.В. Емельянов // Материалы XI Международной XX Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых» -М., - 2016. - 358 с.
30. Дубров, В.Э. Комплексное лечение дегенеративно-воспалительных поражений коленного сустава у пожилых больных / В.Э. Дубров, И.В. Ярема, В.Н. Ребров // Травматология и ортопедия России, 2005 (35) – 49 с.
31. Жарков, П.Л. Рентгенологическая диагностика артроза / П.Л. Жарков, И.А. Удельнова, Г.С. Пуртова // Вестник ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий». М.: 2010: 2–10 с.
32. Заболотных, И.И. Болезни суставов в пожилом возрасте: книга / Заболотных Инга Ивановна, В.А. Заболотных -СПб.: Петрополис, 2000. - 140 с.
33. Зазирный, И.М. Диагностическая ценность магнитно-резонансной томографии при патологии коленного сустава / И.М. Зазирный, В.А. Рогожин и др. // Травматология и ортопедия России, 2005 (35) –53-54 с.
34. Зайцева, Е.М. Оценка минеральной плотности костной ткани субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей при гонартрозе / Е.М. Зайцева, А.В. Смирнов, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – М., 2005. — № 1. —27–30 с.
35. Зоря, В.И. Деформирующий артроз коленного сустава: руководство для врачей / В.И. Зоря, Г.Д. Лазишвили, Д.Е. Шпаковский – М., 2010. –320 с.
36. Коваленко, В.Н. Остеоартроз: Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич; 2-е изд. – Киев, Моринон, 2005 –592 с.

- 37.Корнилов, Н.Н. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава / Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба, А.С. Филь, Ю.В. Муравьёва // РНИИТО им.Р.Р. Вредена за 2011–2013 годы Травматология и ортопедия России, 2015. 1 (75): 136–51 с.
- 38.Корнилов, Н.Н. Современные взгляды на этиопатогенез, принципы диагностики и консервативную терапию дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава / Н.Н. Корнилов, К.А. Новоселов, Корнилов Н. В. // Травматология и ортопедия России, 2002. № 2: 47–59 с.
- 39.Корнилов, Н.В. Травматология и ортопедия: пособие для врачей в 4 томах / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин; СПб: Гиппократ, 2005. - Т. 3, 273-284 с.
- 40.Косинская, Н.С. Рабочая классификация и общая характеристика поражений костно-суставного аппарата. / Н.С. Косинская, Д.Г. Рохлин; ред. С.Л. Медицина, 1961, 169-170 с.
- 41.Котельников, Г.П. Остеоартроз [Электронный ресурс] / Г.П.Котельников, Ю.В.Ларцев; ГЭОТАР -М., 2009. – 208 с.
- 42.Котельников, Г.П. Травматология: национальное руководство / Г.П. Котельников, С.П. Миронов; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 808 с.
- 43.Лазишвили, Г.Д. Клиническая эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава / Г.Д. Лазишвили, К.А. Егиазарян, А.А. Ахпашев, М.А. Данилов, М.А. Страхов, Т.Г. Гаев // Клиническая практика – 2016. №3. - 54-60 с.
- 44.Лазишвили, Г.Д. Лечение остеоартроза коленных суставов с применением обогащенной тромбоцитами плазмы в сравнении с гиалуроновой кислотой / Г.Д. Лазишвили, К.А. Егиазарян, М.А. Данилов // Материалы конференции «Лечение артроза. Всё кроме замены сустава», г. Казань, 2016. - 114-116 с.
- 45.Лазишвили, Г.Д. Лечение остеоартроза коленных суставов с применением обогащенной тромбоцитами плазмы / Г.Д. Лазишвили, К.А. Егиазарян, А.П. Ратьев, М.А. Данилов // Материалы III Конгресса Ассоциации травматологов и ортопедов г. Москвы с международным участием «Травматология и

- ортопедия столицы. Время перемен», г. Москва, 5-6 февраля 2016. – 137-138 с.
- 46.Лазышвили, Г.Д. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза / Г.Д. Лазышвили, К.А. Егиазарян, А.П. Ратьев, М.А. Данилов // Московский хирургический журнал. 2015. № 5. 14-21 с.
- 47.Лебедева, Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний суставов у городского населения: автореф. Дисс. к.м.н. / Лебедева Елена Александровна. -Иваново, 2007. - 22 с.
- 48.Лесняк, О.М. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / под ред. О.М. Лесняк. Клинические рекомендации М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
- 49.Лычагин А.В. Хирургическое лечение структурно-функциональных нарушений при гонартрозе: дисс. д.м.н. / Лычагин Алексей Владимирович – М., 2017. – 266 с.
- 50.Маланин, Д.А. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава 2 стадии / Д.А. Маланин, С.А. Демкин, М.В. Демещенко и др. // Гений ортопедии – 2017 – т.23 - № 1 –44-51 с.
- 51.Маланин, Д.А. PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов / Д.А. Маланин, А.С. Трегубов, М.В. Демещенко, Л.Л. Черезов // Волгоград, 2018. – 49 с.
- 52.Мастыков, А.Н. Эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении травматических дефектов хряща суставных поверхностей / А.Н. Мастыков, В.П. Дейкало, И.В. Самсонова и др. // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21. – 3-9 с.
- 53.Мещеряков, В.А. Лечение гонартроза у пациентов пожилого и старческого возраста с применением обогащенной тромбоцитами плазмы: дисс... к.м.н. / Мещеряков Владимир Александрович. –М., 2019. 194 с.
- 54.Мустафаев, Н.Р. Сравнение данных ультразвукового исследования и артроскопии коленного сустава при гонартрозе / Н.Р. Мустафаев, С.В.

- Ненарочнов, И.А. Алтухов // Матер. VII Конгресса Российского артроскопического общества, 2007, 8 с.
- 55.Насонов, Е.Л. Клинические рекомендации Ревматология: учебник /Под ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР - МЕД, 2005. - 589 с.
- 56.Насонов, Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации: учебник / Под ред. Е.Л. Насонов -М., ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.
- 57.Насонова, В.А. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Терапевтический архив, 2009. № 6. 5-9 с.
- 58.Нахапетян Т.Г. Экспериментально-морфологическое обоснование применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при хирургическом лечении разрывов ахиллова сухожилия: автореф. дисс. к.м.н. / Нахапетян Тигран Григорович. – М., 2013 – 26 с.
- 59.Носков, С.М. Болезни суставов: учебник / С.М.Носков. -Ярославль: Феникс, 2006. – 602 с.
- 60.Павлова, В.Н. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение: книга / В.Н. Павлова, Г.Г. Павлов, И.О. Шостаков, Л.И. Слуцкий -М., 2011. 168-218 с.
- 61.Пихлак, А.Э. Остеоартроз: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие / А.Э. Пихлак, А.В. Гаркави, В.А. Логачев и др. Медпрактика -М., 2013 – 144 с.
- 62.Савелова, Е.Е. Качество жизни больных гонартрозом по анкете EP-50 / Е.Е. Савелова, О.Ю. Майко. // Материалы II Всероссийского конгресса ревматологов России. - Ярославль, - 2011. - 68. с.
- 63.Сазонова Н.В. Распространенность остеоартрозов крупных суставов нижних конечностей и оказание специализированной помощи / Н.В. Сазонова // Здравоохранение РФ. – 2008. – № 5 – 30-33 с.
- 64.Самодай, В.Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы (БОТП) в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В.Г. Самодай, В.Л. Брехов, В.Е. Гайдуков, М.И.

- Рыльков, А.П. Федорищев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – № 2. – 493-495 с.
- 65.Синяченко, О.В. Диагностика и лечение болезней суставов: книга / О.В. Синяченко; ЭЛБИ – СПб, 2012. – 562 с.
- 66.Тарбушкин, А.А. Оценка структурно-функциональных нарушений коленного сустава для определения показания к эндопротезированию при гонартрозах: дисс.к.м.н. / А.А. Тарбушкин. – М., 2013. – 141 с.
- 67.Тейтельбаум, М.З. Структура инвалидности при артрозах крупных суставов у жителей сельских районов / М.З. Тейтельбаум, И.И. Жаденов, Б.С. Юшина и др. // Ортопед. травматол. – 1992. -№ 2. 49 с.
- 68.Транилова, Н.В. Травматология и ортопедия. Руководство для врачей Т.3: Травмы и заболевания нижней конечности. Под ред. Н.В. Корнилова, Э.Г. Грязнухина // СПб. Гиппократ, 2006. – 896 с.
- 69.Тюрин, А.В. Современные представления о патогенезе и генетике остеоартрита / А.В. Тюрин, Р.И. Хусаинова, Р.А. Давлетшин, Э.К. Хуснутдинова // Мед. генетика. – 2013; 12 (3): 3–10 с.
- 70.Фоломеева, О.М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2009. - № 4. – 4-13 с.
- 71.Фоломеева, О.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации / О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – 2-6 с.
- 72.Шапиро, К. И. Заболеваемость крупных суставов у взрослого населения и состояние эндопротезирования: Пособие для врачей / К.И. Шапиро, В.П. Москалев, А.М. Григорьев. СПб. 1997. 13 с.
- 73.Шевцов, В.И. Артроскопическая диагностика и лечение больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов / В.И. Шевцов, Т.Ю. Карасева // Травматология и ортопедия России – 2005 № 35 – 122-123 с.

74. Широкова, Л.Ю. Локальная терапия гонартроза аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмой / Л.Ю. Широкова, С.М. Носков, Т.И. Бахтиярова // *Современные технологии в медицине.* – 2012. – Т. 1. – 97-100 с.
75. Штробель М. Руководство по артроскопической хирургии, т.1 (под ред. А.В.Королева) / Штробель Михаэль. Бином, – М., 2012 – 658 с.
76. Шукурова, С.М. Особенности клинического течения остеоартроза у лиц пожилого и старческого возраста / С.М. Шукурова, З.Д. Хамроева, Ш.Ш.Почоджанова // *Вестник Авиценны.* — 2015. — № 4. — 57–64 с.
77. Эрдес, Ш.Ф. Социальные проблемы ревматологии в 50-летней научно-практической деятельности института / Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева // *Научно-практическая ревматология.* – 2009. – № 2. – 2-10 с.
78. Abdeen, A.R. Fifteen-year to 19-year follow-up of the Insall-Burstein-1 total knee arthroplasty / A.R. Abdeen, S.B. Collen, K.G. Vince // *J. Arthroplasty.* – 2010; 25(2): P. 173–178.
79. Abrams, G.D. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis: letter to the editor / G.D. Abrams, B.J. Cole, F. Cerza et al. // *Am J Sports Med.* – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 25-27.
80. Abate, M. Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results) / M. Abate, S. Verna, C. Schiavone, P. Di Gregorio, V. Salini // *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology: orthopedic traumatology* 2015; 25: P. 1321-1326. MSK Cellular Matrix <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26403468>
81. Abrams, G.D. Platelet-rich plasma for articular cartilage repair / G.D. Abrams, R.M. Frank, L.A. Fortier et al. // *Sports Med Arthrosc.* – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 213-219.
82. Ahn J.I., Stem cell repair of physeal cartilage / J.I. Ahn, S. Terry Canale, S.D. Butler, K.A. Hasty // *J. Orthop Res.* 2004 Nov; 22(6): P. 1215-21.

83. Akeda, K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis / K. Akeda, H.S. An, M. Okuma et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006. – Vol. 14, № 12. – P. 1272-1280.
84. Aletaha, D. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria an American College of Rheumatology / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silmfu et al. // *European League against Rheumatism Collaborative Initiative ARTHRITIS & RHEUMATISM*. – 2010; 62(9): P. 2569–2581.
85. Alsousou, J. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopedic surgery: a review of the literature / J. Alsousou, M. Thompson, P. Hulley et al. // *J. Bone Joint Surg Br*. – 2009. – Vol. 91, № 8. – P. 987-996.
86. Andia, I. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis / I. Andia, N. Maffulli // *Nat Rev Rheumatol*. – 2013. – Vol. 9, № 12. – P. 721-730.
87. Andia, I. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies / I. Andia, M. Sanchez, N. Maffulli // *Expert Opin Biol Ther*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 7-22.
88. Andrianakos, A.A. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study / A.A. Andrianakos, L.K. Kontelis, D.G. Karamitsos, et al. // *J. Rheumatol*. – 2006; 33: P. 2507–2513.
89. Anitua, E. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis / E. Anitua, M. Sanchez, J.J. Aguirre et al. // *Arthroscopy*. – 2014. – Vol. 30, № 8. – P. 1006-1017.
90. Appel, H. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow / H. Appel, M. Kuhne, S. Spiekermann, D. Kohler, J. Zacher, H. Stein et al. // *Arthritis Rheum* 2006; 54: P.1805–1813. DOI:org/10.1002/art.21907.
91. Ashish, R.S. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis / R.S. Ashish, J. Supriya, S.L. Sang, S. Ju // *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; Sep 30;14 (10): P. 19805-19830. DOI:10.3390/ijms141019805.

92. Aspden, R.M. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism / R.M. Aspden, B.A. Scheven, J.D. Hutchison // *Lancet*, –2001, 357: P. 1118-1120.
93. Astur, D.C. Evaluation and management of subchondral calcium phosphate injection technique to treat bone marrow lesion / D.C. Astur, E.V. de Freitas, P.B. Cabral et al. // *Cartilage* (2018) 1:1947603518770249 DOI:10.1177/1947603518770249.
94. Atashi, F. Autologous platelet-rich plasma: a biological supplement to enhance adipose-derived mesenchymal stem cell expansion / F. Atashi, M.E. Jaconi, Pittet-B. Cuenod, A. Modarressi // *Tissue Eng Part C Methods* 2015; 21(3): P. 253-262. LAB Regen-BCT and RegenATS <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025830>
95. Australian Orthopaedic Association, National Joint Replacement Registry, annual report 2012. AOA 2012. <https://aoanjrr.dmac.adelaide.edu.au/ru/presentations-2012>.
96. Bailey, A.J. Phenotypic expression of osteoblast collagen in osteoarthritic bone: production of type I homotrimer / A.J. Bailey, T.J. Sims, L. Knott // *Int. J. Biochem Cell Biol.*, 2002, 34: P. 176-182.
97. Barr, A.J. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis / A.J. Barr, T.M. Campbell, D. Hopkinson, S.R. Kingsbury, M.A. Bowes, P.G. Conaghan // *Arthritis Res Ther*, (2015), 25 (17) p. 228
98. Batiste, D.L. Highresolution MRI and micro-KT in an ex vivo rabbit anterior cruciate ligament transaction model of osteoarthritis / D.L. Batiste, A. Kirkley, S. Lavery et al. // *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12, p. 614-26.
99. Bauer, M. Chondral lesions of the femoral condyles: a system of arthroscopic classification / M. Bauer, R. Jackson // *Arthroscopy*, 1988, Vol.4. – P. 97102.
100. Bedson, J. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature / J. Bedson, P.R. Croft // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2008; 9: p.116.
101. Bellido, M. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis / M.

- Bellido, L. Lugo, J.A. Roman-Blas, et al. // *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19 (10), P. 1228-1236.
102. Bendinelli, P. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF-kappaB inhibition via HGF / P. Bendinelli, E. Matteucci, G. Dogliotti et al. // *J. Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 225, № 3. – P. 757-766.
103. Berger, C.E. Transient bone marrow edema syndrome of the knee: clinical and magnetic resonance imaging results at 5 years after core decompression / C.E. Berger, A.H. Kroner, K.H. Kristen, G.F. Grabmeier, R. Kluger, M.B. Minai-Pour et al. // *Arthroscopy* 2006; 22: p. 866–871. DOI:10.1016/j.arthro.2006.04.095 [PubMed: 16904585].
104. Bezooijen, R.L. Sclerostin Is an Osteocyte-expressed Negative Regulator of Bone Formation, But Not a Classical BMP Antagonist / R.L. Bezooijen, B.A.J. Roelen, A. Visser, L. van der Wee-Pals, E. de Wilt, M. Karperien et al. // *J. Exp. Med.* 2004; 199: p. 805-814.
105. Bittencourt, P.B. The Use of Platelet-Rich Plasma Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries / P.B. Bittencourt, O.A.L. Neto, G.C.F. Arenas // Springer. 2014; p. 147. DOI: 10.1007/978-3-642-40117-6.
106. Blanquaert, F. Cortisol inhibits hepatocyte growth factor scatter factor expression and induces c-met transcripts in osteoblasts / Blanquaert F., Pereira R.C., Canalis E. // *Am J Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000, 278, E509-E515.
107. Boabaid, F. Apoptotic bone cells may be engulfed by osteoclasts during alveolar bone resorption in young rats / F. Boabaid, P.S. Cerri, E. Katchburian // *Tissue Cell.* 2001; 33: p. 318-325.
108. Bobinac, D. Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans / D. Bobinac, J. Spanjol, S. Zoricic, I. Maric // *Bone*, 2003, 32(3): p. 284-290.
109. Boegard, T. Bone scintigraphy in chronic knee pain: comparison with MRI / T. Boegard, O. Rudling, J. Dahlstrom et al. // *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58: p. 20-26.

- 110.Bohensky, M.A. Trends in elective knee arthroscopies in a population-based cohort, 2000-2009. *Med / M.A. Bohensky et al. // J. Aust.* – 2012; 197: P. 399–403.
- 111.Bonewald, L.F. Role of activated and latent transforming growth factor in bone formation / L.F. Bonewald, S.L. Dalls // *J. Cell Biochem.*, 1994,55: p. 350-357.
- 112.Brandt, K.D. Bone scintigraphy in the canine cruciate deficiency model of osteoarthritis. Comparison of the unstable and contralateral knee / K.D. Brandt, D.S. Schauwecker, S. Dansereau et al. // *J. Rheumatol.* 1997,24, P.140-145.
- 113.Brandt, K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthrosis / Brandt, K.D. // *Professional Communication.* - 2001. - p. 304
- 114.Braun, H.J. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intraarticular injury and therapy / H.J. Braun, H.J. Kim, C.R. Chu et al. // *Am J. Sports Med.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 1204-1210.
- 115.Breivik, H. Assessment of pain / H. Breivik, C. Borchgrevink, S.M. Allen et al. // *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(1): p. 17–24.
- 116.Brittberg, M. Evaluation of cartilage injuries and repair / M. Brittberg, C.S. Winalski // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2003; 85-A Suppl. 2: P. 58–69.
- 117.Bronckers, A. Transcription and immunolocalization of Runx2/Cbfa1/Pebp2 α A in developing rodent and human craniofacial tissues: Further evidence suggesting osteoclasts phagocytose osteocytes / A. Bronckers, K. Sasaguri, M. Engelse // *Microsc Res Tech.* 2003; 61: P. 540-548.
- 118.Brumby S.A., Thornhill T.S. Unicompartmental Osteoarthritis of the Knee. In: Laskin RS, ed. *Controversies in Total Knee Replacement.* Oxford, UK: Oxford University Press; 2001: P. 285–312.
- 119.Brunkow, M.E. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein / M.E. Brunkow, J.C. Gardner, J. Van Ness, B.W. Paeper, B.R. Kovacevich, S. Prohl, et al. // *Am J. Hum Genet.* 2001; 68: p. 577-589.

120. Buckland-Wright, C. Which radiographic techniques should we use for research and clinical practice? *Best Pract. Res / C. Buckland-Wright // Clin. Rheumatol.* – 2006; 20: p. 39–55.
121. Burr D.B. The importance of subchondral bone in osteoarthritis / D.B. Burr // *Curr. Opin Rheumatol.*, 1998,10: p. 256-262.
122. Burr D.B. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis / D.B. Burr // *Osteoarthritis Cartilage*, 12 (Suppl A) (2004), p. S20-S30
123. Burr, D.B. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthritis: quantitative microscopic evidence / D.B. Burr, M.B. Schaffler // *Microsc. Res. Tech.*, 1997,37: p. 343-367.
124. Burr, D.B. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthritis? / D.B. Burr, E.L. Radin // *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: p. 675-85.
125. Burr, D.B. Bone remodelling in osteoarthritis / D.B. Burr, M.A. Gallant, // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8: p. 665–673.
126. Burra, S. Dendritic processes of osteocytes are mechanotransducers that induce the opening of hemichannels / S. Burra, D.P. Nicoletta, W.L. Francis, C.J. Freitas, N.J. Mueschke, K. Poole, et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107: p.13648-53.
127. Çalış, H.T. Efficacy of intra-articular autologous platelet rich plasma application in knee osteoarthritis / H.T. Çalış, S.T. Sutbeyaz, E. Guler, et al. // *Arch. Rheumatol.* - 2015. – Vol.30. – P.198–205.
128. Campbell, K.A. Does Intraarticular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared with Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses / K.A. Campbell, B.M. Saltzman, R. Mascarenhas, et al. // *Arthroscopy.* – Epub. 2015. May 29.
129. Caplan, A.I. Mesenchymal stem cells / A.I. Caplan // *Journal of Orthopaedic Research.* 1991; 9: p. 641–650.

130. Carrino J.A. MRI of bone marrow edema-like signal in the pathogenesis of subchondral cysts / J.A. Carrino, J. Blum, J.A. Parellada, M.E. Schweitzer, W.B. Morrison // *Osteoarthritis Cartilage* 2006, 14: p. 1081–1085. DOI:10.1016/j.joca.2006.05.011 [PubMed: 16806996].
131. Cerejo, R. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. / R. Cerejo, D.D. Dunlop, S. Cahue, D. Channin, J. Song, L. Sharma // *Arthritis Rheum.* – 2002; 46(10): p. 2632–2636.
132. Chang, K.V. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis / K.V. Chang, C.Y. Hung, F. Aliwarga et al. // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2014. – Vol. 95, № 3. – P. 562-575.
133. Chang J., Jackson S. G., Wardale J., Jones S. W. Hypoxia modulates the phenotype of osteoblasts isolated from knee osteoarthritis patients, leading to undermineralized bone nodule formation / J. Chang, S.G. Jackson, J. Wardale, S.W. Jones // *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: p. 1789–1799.
134. Chatterjee, M. Distinct platelet packaging, release, and surface expression of proangiogenic and antiangiogenic factors on different platelet stimuli / M. Chatterjee, Z. Huang, W. Zhang et al. // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, № 14. – P. 3907-3911.
135. Chost, P. Osteoarthritis, genetic and molecular mechanisms / P. Chost, M. Smith // *Biogerontology.* - 2002. - № 3. - P. 85-88.
136. Chotivichit, A. Core decompression with bone marrow injection for the treatment of femoral head osteonecrosis / A. Chotivichit, E. Korwutthikulrangsri, C. Pornrattanamaneewong, C. Achawakulthep // *J. Med Assoc Thai* 2014; 97: p. 139–143. [PubMed: 25365907].
137. Christensen, R. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R. Christensen, E.M. Bartels, A. Astrup, H. Bliddal // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007; 66 (4): p. 433–9.
138. Cleland, J.A. Netter's orthopedics clinical examination / J.A. Cleland, S. Koppenhaver // 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

139. Coggon, D. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee / D. Coggon, P. Croft, S. Kellingray et al. // *Arthritis Rheum.* – 2000; 43(7): p.1443–1449.
140. Cohen, S. Surgical treatment of osteoarthritis pain related to subchondral bone defects or bone marrow lesions: subchondroplasty / S. Cohen, P. Sharkey // *Tech Knee Surg*, 2012, 11: p. 170-175
141. Conaghan, P.G. Structural associations of osteoarthritis pain: lessons from magnetic resonance imaging / P.G. Conaghan, D.T. Felson // *Novartis Found Symp.* – 2004; 260: p.191–279.
142. Corrado, A. Neridronate and human osteoblasts in normal, osteoporotic and osteoarthritic subjects / A. Corrado, F. P. Cantatore, M. Grano, S. Colucci // *Clinical Rheumatology*. 2005; 24: p. 527–534.
143. Corrado, A. Expression of vascular endothelial growth factor in normal, osteoarthritic and osteoporotic osteoblasts / A. Corrado, A. Neve, F.P. Cantatore // *Clinical and Experimental Medicine*. 2013; 13: p. 81–84.
144. Crescibene, A. Infiltration of Autologous Growth Factors in Chronic Tendinopathies / A. Crescibene et al. // *Journal of blood transfusion* 2015:924380. MSK RegenFibrin Polymer 2, Regen THT <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171277>
145. Cugat, R. Platelet-Rich Plasma Regenerative Medicine / R. Cugat, F.I. Lecture, J.F. Lana // *Sports Medicine, Orthopedic, And Recovery of Musculoskeletal Injuries*, Springer. 2014; p. 5-6. DOI: 10.1007/978-3-642-40117-6.
146. d'Agostino, C. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in bone marrow edema syndrome of the hip / C. d'Agostino, P. Romeo, V. Lavanga, S. Pisani, V. Sansone // *Rheumatol Int* 2014; 34: p. 1513–1518. DOI:10.1007/s00296-014-2991-5 [PubMed: 24658812].
147. Dai, W.L. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / W.L. Dai, A.G. Zhou, H. Zhang et al. // *Arthroscopy* – 2017 – 33(3) – p. 659-670.

148. De Vries-van Melle, M.L. Chondrogenesis of mesenchymal stem cells in an osteochondral environment is mediated by the subchondral bone / M.L. De Vries-van Melle, R. Narcisi, N. Kops et al. // *Tissue Eng Part A*. – 2014. – Vol. 20, № 1-2. – P. 23-33.
149. Dedrick, D.K. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months / D.K. Dedrick, S.A. Goldstein, K.D. Brandt et al. // *Arthritis Rheum.*, 1993, 36: p. 1460–1467.
150. Delgado, D. Current concepts in intraosseous Platelet-Rich Plasma injections for knee osteoarthritis / D. Delgado, A. Garate, H. Vincent, A.M. Bilbao, R. Patel, N. Fiz, S. Sampson, M. Sánchez // *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 2018, DOI:10.1016/j.jcot.2018.09.017
151. Dequeker, J. Generalized osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factor types I and II and transforming growth factor beta in cortical bone from the iliac crest. Possible mechanism of increased bone density and protection against osteoporosis / J. Dequeker, S. Mohan, R. D.Finkelman, J. Aerssens, D. J. Baylink // *Arthritis & Rheumatism*. 1993; 36: p. 1702–1708.
152. Dieppe, P. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy / P. Dieppe, J. Cuchnaghan, P. Young, J. Kirwan // *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52: p. 557-63.
153. Dohan Ehrenfest, D.M. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives / D.M. Dohan Ehrenfest, I. Andia, M.A. Zumstein et al. // *Muscles Ligaments Tendons J.* – 2014 – Vol. 4, № 1 – P. 3-9.
154. Dohan Ehrenfest, D.M. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D.M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // *Trends Biotechnol.* – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 158-167.

155. Dragojevič, J. Osteoblastogenesis and adipogenesis are higher in osteoarthritic than in osteoporotic bone tissue / J. Dragojevič, D.B. Logar, R. Komadina, J. Marc // Archives of Medical Research. 2011; 42: p. 392–397.
156. Drengk, A. Influence of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation and proliferation of chondrocytes and mesenchymal stem cells / A. Drengk, A. Zapf, E.K. Sturmer et al. // Cells Tissues Organs. – 2009. – Vol. 189, № 5. – P. 317326.
157. Duif, C. Does intraoperative application of leukocyte-poor platelet-rich plasma during arthroscopy for knee degeneration affect postoperative pain, function and quality of life? A 12-month randomized controlled double-blind trial / C. Duif, T. Vogel, F. Topcuoglu et al. // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2015. – Vol. 135 (7). – P. 971-977.
158. Ehrenfest, D.M. In search of a consensus, terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes / D.M. Ehrenfest, T. Bielecki, A. Mishra et al. // Curr Pharm Biotechnol 2012; 13 (7): p. 1131–1137.
159. El-Sharkawy, H. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties / El-Sharkawy H., Kantarci A., Deady J., et al. // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78, № 4. – P. 661-669.
160. Englund, M. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons / M. Englund, A. Guermazi, D. Gale et al. // N. Engl. J. Med. – 2008; 359(11): P. 1108–1115.
161. Eppley, B.L. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing / Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J. // Plast Reconstr Surg. – 2004. – Vol. 114, № 6. – P. 1502-1508.
162. Eyre, D.R. Biosynthesis of collagen and other matrix proteins by articular cartilage in experimental osteoarthrosis / Eyre D.R., McDevitt C.A., Billingham M.E., Muir H. // Biochem. J. 1980; 188, P. 823–837.
163. Felson, D. T. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis / D. T. Felson // Radiol. Clin. North Am. – 2004; 42(1): p. 1–9.

- 164.Felson, D.T. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis / D.T. Felson, C.E. Chaisson, C.L. Hill et al. // *Ann Intern Med*, 134 (2001), p. 541-549
- 165.Felson, D.T. Obesity and knee osteoarthritis. / D.T. Felson, J.J. Anderson, A. Naimarc et al. // *Ann. Intern. Med.*,1988,109: p. 18-24.
- 166.Felson, D.T. Osteoarthritis: is it disease of cartilage or of bone? / D.T. Felson, T. Neogi // *Arthritis Rheum.*, 2004,2: p. 341-344.
- 167.Felson, D.T. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis / D.T. Felson, S. McLaughlin, J. Goggins, M.P. LaValley, M.E. Gale, S. Totterman, W. Li, C. Hill, D. Gale // *Ann Intern Med* 2003, 139: p. 330-336. [PubMed:12965941].
- 168.Feng, J.Q. The Dentin matrix protein 1 (Dmp1) is specifically expressed in mineralized, but not soft, tissues during development / J.Q. Feng, H. Huang, Y. Lu, L. Ye, Y. Xie, T.W. Tsutsui et al. // *J. Dent Res.* 2003; 82: p. 776-80.
169. Fiz, N. Intraosseous infiltration of platelet-rich plasma for severe hip osteoarthritis / N. Fiz, J.C. Pérez, J. Guadilla et al. // *Arthrosc Tech*, 6 (3) (2017), p. e821-e825
- 170.Flad, H.D. Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects / H.D. Flad, E. Brandt // *Cell Mol Life Sci.* – 2010. – Vol. 67, № 14. – P. 2363-2386.
- 171.Floman, Y. Induction of osteoarthrosis in the rabbit knee joint: Biochemical studies on the articular cartilage / Y. Floman, D.R. Eyre, M.J. Glimcher // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1980; 147: p. 278–286.
- 172.Forogh, B. Effect of single injection of Platelet-Rich Plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial / B. Forogh, E. Mianehsaz, S. Shoaee et al. // *J. Sports Med Phys Fitness.* – Epub. 2015. Jul 14.
- 173.Foss, M.V.L. Bone dencity, osteoarthrosis of the hip and fracture of the upper end of the femur / M.V.L. Foss, P.D. Byers // *Ann Rheum Dis.*, 1972,31: p. 259-264.

- 174.Foster, T.E. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications / T.E. Foster, B.L. Puskas, B.R. Mandelbaum et al. // *Am. J. Sports Med.*– 2009 – Vol.37(11) – P. 2259-2272.
- 175.Fukava, T. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with ankle osteoarthritis / T. Fukava, S. Yamaguchi, J. Akatsu et al. // *Foot Ankle Int.* – 2017 – 38(6) p. 596-604.
- 176.Gallwitz, W.E. 5-lypoxygenase metabolites of arachidonic acid stimulate isolated osteoclasts to resorb calcified matrices / W.E. Gallwitz, G.R. Mundy, C.H. Lee et al. // *J. Biol. Chem.*, 1993,268: p. 1087-1094.
- 177.Gangji, V. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cellsA pilot study / V. Gangji, J.P. Hauzeur, C. Matos, V. De Maertelaer, M. Toungouz, M. Lambermont // *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2004; 86-A: p. 1153–1160. [PubMed:15173287].
- 178.Garon, J.P. Chondroprotective effect of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Supression of collagenase-1 expression / J.P. Garon // *Arthritis Rheum.*, 1996,39: p. 1535-1544.
- 179.George, A. DMP1--a key regulator in mineralized matrix formation / A. George, A. Ramachandran, M. Albazzaz, S. Ravindran // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007; 7: p. 308.
- 180.Gerter, R. New insights into cartilage repair - the role of migratory progenitor cells in osteoarthritis / R. Gerter, J. Kruegel, N. Miosge // *Matrix Biol*, 31 (3) (2012), p. 206
- 181.Glasson, S.S. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis / S.S. Glasson // *Nature*, 2005,434: p. 644-648.
- 182.Gluhak-Heinrich, J. Mechanical loading stimulates dentin matrix protein 1 (DMP1) expression in osteocytes in vivo / J. Gluhak-Heinrich, L. Ye, L.F. Bonewald, J.Q. Feng, M. MacDougall, S.E. Harris et al. // *J. Bone Miner Res.* 2003; p. 31.
- 183.Gobbi, A. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients / A. Gobbi, G.

- Karnatzikos, V. Mahajan et al. // *Sports Health*. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 162-172.
- 184.Gobbi, A. The effects of repeated intra-articular PRP injections on clinical outcomes of early osteoarthritis of the knee / A. Gobbi, D. Lad, G. Karnatzikos // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2015. – Vol. 23, № 8. – P. 2170-2177.
- 185.Goisis, M. Nanofat Grafting Compared to Hyaluronic Acid and PRP Treatment of the Lower Lid and Tear Trough / M. Goisis, E. Stella, A. Di Petrillo, L. Rosset // *Clinical Outcome. JSM Ophthalmology* 2015; 3(1): p. 1027.
- 186.Goisis, M. Malar Area. In: *Injections in Aesthetic Medicine* / M. Goisis, E. Stella, A. Di Petrillo // Springer; 2014: p. 73-88.
- 187.Goldring, S.R. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk / S.R. Goldring, M.B. Goldring // *Nat Rev Rheumatol*, 12 (11) (2016), p. 632.
- 188.Goldring, M.B. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis / M.B. Goldring, S.R. Goldring // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1192: p. 230–237.
- 189.Goldring, M.B. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases / M.B. Goldring, K.B. Marcu // *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11: p. 224.
- 190.Gordeladze, J.O. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact of differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling / J.O. Gordeladze, C.A. Drevon, U. Syversen, J.E. Reseland // *J. Cell Biochem.*, 2002,85: p. 825-836.
- 191.Gormeli, G. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Knee Surg. Sports Traumatol* / G. Gormeli, C. Gormeli, B. Ataoglu et al. // *Arthrosc.* - 2015. - Aug 2. [Epub ahead of print]
- 192.Grimshaw, M.J. Bovine articular chondrocyte function in vitro depends upon oxygen tension / M.J. Grimshaw, R.M. Mason // *Osteoarthr. Cartil.* 2000; 8: p. 386–392.

- 193.Grynpas, M.D. Subchondral bone in osteoarthritis / M.D. Grynpas, B. Alpert, L. Katz et al. // *Calcif. Tissue Int.*,1991,49: p. 20-26.
- 194.Guermazi, A. MR findings in knee osteoarthritis / A. Guermazi, S. Zaim, B. Taouli et al. // *Eur. Radiol.* – 2003; 13: p. 1370–1386.
- 195.Guilak, F. Biomechanical factors in osteoarthritis / F. Guilak // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011; 25, P. 815–823.
- 196.Guilak, F. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair / F. Guilak, B. Fermor, F.J. Keefe, V.B. Kraus, S.A. Olson, D.S. Pisetsky, L.A. Setton, J.B. Weinberg // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; 423, P. 17–26.
- 197.Halpern, B. Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis / B. Halpern, S. Chaudhury, S.A. Rodeo et al. // *Clin J Sport Med.* – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 238-239.
- 198.Hannan, M.T. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly man and women / M.T. Hannan, J.J. Anderson, Y. Jayo, et al. // *Arthritis Rheum.*, 1993,36: p. 1671-80.
- 199.Harrison, P. Platelet alpha-granules / P. Harrison, E.M. Cramer // *Blood Rev.* 1993; 7(1): p. 52-62.
- 200.Hart, R. Platelet-rich plasma in patients with tibiofemoral cartilage degeneration / R. Hart, A. Safi, M. Komzak et al. // *Arch Orthop. Trauma Surg.* – 2013. – Vol. 133, № 9. – P. 1295-1301.
- 201.Hawker, G. Knee arthroscopy in England and Ontario: patterns of use, changes over time, and relationship to total knee replacement / G. Hawker, J. Guan, A. Judge, P. Dieppe // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2008; 90: p. 2337–2345.
- 202.Hayami, T. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis / T. Hayami, M. Pickarski, Y. Zhuo et al. // *Bone*, 2006,38: p. 234–243.
- 203.Heinegard, D. K. Articular cartilage matrix proteins. In: Kuettner K. E., Goldberg V. M. (Ed.). *Osteoarthritic Disorders.* - Rosemont, Illinois / D.K.

- Heinegard, P. Lorenzo, Y. Sommarin // *The American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 1995. - P. 229-237.
- 204.Hendrich, C. Safety of autologous bone marrow aspiration concentrate transplantation: initial experiences in 101 patients / C. Hendrich, E. Franz, G. Waertel, R. Krebs, M. Jager // *Orthop Rev* 2009; 1: e32. DOI: 10.4081/or.2009.e32 [PubMed: 21808691].
- 205.Hilal, G. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis / G. Hilal, J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier, P. Ranger, D. Lajeunesse // *Arthritis Rheum.* 1998; 41: p. 891-899.
- 206.Huey, D.J. Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive / D.J. Huey, J.C. Hu, K.A. Athanasiou // *Science.* – 2012. – Vol. 338, № 6109. – P. 917-921.
- 207.Hunter, D.J. Osteoarthritis: moving from evidence to practice. Preface / D.J. Hunter // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 1-3.
- 208.Hunter, D.J. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized / D.J. Hunter, L. Gerstenfeld, G. Bishop et al. // *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R11. DOI: 10.1186/ar2601 [PubMed:19171047].
- 209.Hunter, D.J. Osteoarthritis / D.J. Hunter, D.T. Felson // *BMJ.* 2006; 332: p. 639–642.
- 210.ICRS Cartilage Injury Evaluation Package [Electronic resource] // *Materials of ICRS 1999, 2000 Standards Workshop at Schloss Munchenwiler, Switzerland*
- 211.Iida, S. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis / S. Iida et al. / *AJR. American Journal of Roentgenology.* — 2000. — Vol. 174. — № 3. — P. 735–43. DOI:10.2214/ajr.174.3.1740735 [PubMed: 10701618].
- 212.Imhof, H. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease / H. Imhof, M. Breitenseher, F. Kainberger et al. // *Top Magn. Reson. Imaging.*, 1999,10: p. 180-192.

- 213.Imhof, I. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit / I. Imhof, S. Sulzbacher , C. Grampp , S. Czerny , F. Youssefzadeh // *Investigative Radiology*, vol. , 35 (10) (2000), p. 581.
- 214.Italiano, J.E. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released / J.E. Italiano, J.L. Richardson, S. Patel-Hett et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, № 3. – P. 1227-1233.
- 215.Ito, H. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head / H. Ito, T. Matsuno, A. Minami // *AJR. American Journal of Roentgenology*. — 2006. — Vol. 186. — № 6. — P. 1761–1770. DOI:10.2214/AJR.05.0086 [PubMed: 16714671].
- 216.Jager, M. Rationale for prostaglandin I₂ in bone marrow oedema—from theory to application / M. Jager, F.P. Tillmann, T.S. Thornhill, M. Mahmoudi, D. Blondin, G.R. Hetzel et al. // *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R120. DOI:10.1186/ar2526 [PubMed: 18834533].
- 217.Jensen, M.P. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain / M.P. Jensen, C. Chen, A.M. Brugger // *J. Pain*. – 2003; 4: p. 407–414.
- 218.Kaneki, H. Prostaglandin E₂ stimulates the formation of mineralized bone nodules by a cAMP-independent mechanism in the culture of adult rat calvarial osteoblasts / H. Kaneki, I. Takasugi, M. Fujieda et al. // *J. Cell Biochem.*, 1999,73: p. 36-48.
- 219.Kaps, C. Human platelet supernatant promotes proliferation but not differentiation of articular chondrocytes / C. Kaps, A. Loch, A. Haisch et al. // *Med Biol Eng Comput*. – 2002. – Vol. 40, № 4. – P. 485-490.
- 220.Karvonen, R.L. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee / R.L. Karvonen, P.R. Miller, D.A. Nelson et al. // *J. Rheumatol.*,1998,25(11): p. 2187-2194.

221. Karystinou, A. Distinct mesenchymal progenitor cell subsets in the adult human synovium / A. Karystinou, F. Dell'Accio, T.B. Kurth et al. // *Rheumatology* (Oxford). – 2009. – Vol. 48, № 9. – P. 1057-1064.
222. Kaux, J.F. Comparative study of five techniques of preparation of platelet-rich plasma / J.F. Kaux, C. Le Goff, L. Seidel et al. // *Pathol Biol (Paris)* 2011; 59: p. 157-160.
223. Kellgren, J.H. Radiological assessment of osteoarthritis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // *Ann. Rheum. Dis.* – 1957; 16 (4): p. 494–502.
224. Kellgren, J.H. Atlas of standard radiographs / J.H. Kellgren, M. JeVrey, J. Ball // Vol 2. Oxford: Blackwell Scientific. – 1963.
225. Knott, L. Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function and clinical relevance / L. Knott, A.J. Bailey // *Bone*, 1998,22: p. 181-187.
226. Kon E. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions / E. Kon, R. Buda, G. Filardo et al. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2010. – Vol. 18, № 4. – P. 472-479.
227. Kon, E. PRP for the treatment of cartilage pathology / E. Kon, G. Filardo, B. Di Matteo et al. // *Open. Orthop. J.* - 2013. – Vol. 7. – P. 120–128.
228. Koutsilieris, M. Urokinasetype plasminogen act vator: a paracrine factor regulating the bioavailability of IGFs in PA-III cell-induced osteoblastic metastases / M. Koutsilieris, G. Frenette, C. Lazure et al. // *Anticancer Res.*, 1993,13: p. 481-486.
229. Kreuz, P.C. Platelet-Rich Plasma Preparation Types Show Impact on Chondrogenic Differentiation, Migration, and Proliferation of Human Subchondral Mesenchymal Progenitor Cells / P.C. Kreuz, J.P. Kruger, S. Metzloff et al. // *Arthroscopy* 2015; 31: p. 1951-1961
230. Kruger, J.P. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells / J.P. Kruger, S. Hondke, M. Endres, A. Pruss et al. // *J. Orthop Res*, 30 (6) (2012), p. 845-852.

231. Kruger, J.P. Human platelet-rich plasma induces chondrogenic differentiation of subchondral progenitor cells in polyglycolic acid-hyaluronan scaffolds / J.P. Kruger, A.K. Ketzmar, M. Endres et al. // *J. Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2014. – Vol. 102, № 4. – P. 681-692.
232. Kusano, K. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption / K. Kusano, C. Miyaura, M. Inada et al. // *Endocrinology*, 1998, 139: p. 1338-1345.
233. Kuttapitiya, A. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation / A. Kuttapitiya, L. Assi, K. Laing et al. // *Ann Rheum Dis*, 76 (10) (2017), p. 1764-1773. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211396 [PubMed: 28705915].
234. Kwan Tat, S. Activation of the receptor EphB4 by its specific ligand ephrin B2 in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts / S. Kwan Tat, J. P. Pelletier, N. Amiable et al. // *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58: p. 3820–3830.
235. Kwan Tat, S. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cells / S. Kwan Tat, J.P. Pelletier, D. Lajeunesse et al. // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26: p. 295–304.
236. Lai, L.P. Use of Platelet-Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review / L.P. Lai, T.P. Stitik, P.M. Foye et al. // *PM R.* – 2015. – Vol. 7, № 6. – P. 637-648.
237. Lajeunesse, D. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander / D. Lajeunesse, F. Massicotte, J.P. Pelletier, J. Martel- Pelletier // *Mod. Rheumatol.*, 2003, 13: p. 7-14.
238. Lajeunesse, D. Subchondral bone in osteoarthritis: A biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling / D. Lajeunesse, P. Reboul // *Current Opinion in Rheumatology*. 2003; 15: p. 628–633.

- 239.Larsen, A. Radiographic evaluation of osteoarthritis in therapeutic trials. In Degenerative joints, test tubes, tissues, models, man. G. Verbruggen and E.M. Veys (eds). Amsterdam / A. Larsen // Excerpta Medica, 1982; p. 179–182.
- 240.Lecouvet, F.E. Early irreversible osteonecrosis versus transient lesions of the femoral condyles: prognostic value of subchondral bone and marrow changes on MR imaging / F.E. Lecouvet, B.C. van de Berg, B.E. Maldague, et al. // AJR Am J. Roentgenol 1998, 170: p. 71–77. DOI:10.2214/ajr.170.1.9423603 [PubMed: 9423603].
- 241.Li, M. Therapeutic effectiveness of intra-knee articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration / M. Li, C. Zhang, Z. Ai et al. // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi – 2011 – Vol. 25, №10 – P.1192-1196.
- 242.Li, X. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength / X. Li, M.S. Ominsky, Q.T. Niu, N. Sun et al. // J. Bone Miner Res. 2008; 23: p. 860-869.
- 243.Li, X. Sclerostin Binds to LRP5/6 and Antagonizes Canonical Wnt Signaling / X. Li, Y. Zhang, H. Kang, W. Liu et al. // J. Biol. Chem. 2005; 280: p. 19883-19887.
- 244.Lin, P.C. Extracorporeal shockwave treatment of osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus / P.C. Lin, C.J. Wang, K.D. Yang et al. // J. Arthroplasty 2006; 21: p. 911–915. DOI:10.1016/j.arth.2005.11.004 [PubMed: 16950049].
- 245.Link, T.M. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings / T.M. Link, L.S. Steinbach, S. Ghosh et al. // Radiology. 2003; 226: p. 373–381. DOI:10.1148/radiol.2262012190 [PubMed: 12563128].
- 246.Litwic, A. Epidemiology and burden of osteoarthritis / A. Litwic, M.H. Edwards, E.M. Dennison, et al. // Br Med Bull. – 2013. – Vol. 105. – P. 185-199.
247. Liu H.Y., Huang C.F., Lin T.C., Tsai C.Y, Tina Chen S.Y., et al. Delayed animal aging through the recovery of stem cell senescence by platelet rich plasma / H.Y. Liu, C.F. Huang, T.C. Lin, C.Y. Tsai et al. // Biomaterials, 35 (37) (2014), p. 9767-9776.

248. Liu-Bryan, R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis / R. Liu-Bryan, R. Terkeltaub // *Nat Rev Rheumatol*, 11 (1) (2015), p. 35-44.
249. Lories, R.J. The bone-cartilage unit in osteoarthritis / R.J. Lories, F.P. Luyten // *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7: p. 43-49.
250. Lotke P.A., Lonner J.H. Knee arthroplasty / P.A. Lotke, J.H. Lonner // 3-rd ed. Philadelphia, PA Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
251. Lozada, C. Risk-benefit of co-administered Traumeel® (TR14) and Zeel® (ZE14) intra-articular (IA) injections in patients with moderate-to severe pain associated with OA of the knee (OAK) / C. Lozada, E. del Rio, D.P. Reitberg, R. Smith, R.W. Moskowitz // *EULAR 2014* 15-4268.
252. Lu, Y. The biological function of DMP-1 in osteocyte maturation is mediated by its 57-kDa c-terminal fragment / Y. Lu, B. Yuan, C. Qin et al. // *J. Bone Miner Res*. 2011; 26: p. 331-340.
253. Lyons R.M., Gentry L.E., Perchio A.F., et al. Mechanism of activation of latent recombinant transforming growth factor beta 1 by plasmin // *J. Cell Biol.*, 1990,110: p. 1361-1367.
254. Ma, Q.P. The progressive tactile hyperalgesia induced by peripheral inflammation is nerve growth factor dependent / Q.P. Ma, C.J. Woolf // *Neuroreport*. 1997; 8: p. 807–810. [PubMed: 9141043]
255. Manicourt, D.H. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity / D.H. Manicourt, J.P. Brasseur, Y. Boutsen et al. // *Arthritis Rheum* 2004; 50: p. 3690–3697. DOI:10.1002/art.20591 [PubMed: 15529370].
256. Mansell, J.P. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis / J.P. Mansell, A.J. Bailey // *J. Clin. Invest.*, 1998,101: p. 1596-1603.
257. Mansell, J.P. Bone, not cartilage, should be the major focus in osteoarthritis / J.P. Mansell, C. Collins, A.J. Bailey // *Nature*, 2007, 3,6: p. 306-307.
258. Mansell, J.P. Biochemical evidence for altered subchondral bone collagen metabolism in osteoarthritis of the hip / J.P. Mansell, J.F. Tarlton., A.J. Bailey // *Br. J. Rheumatol.*, 1997,36: p. 16–19.

- 259.Mansson, B. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism / B. Mansson, D. Carey, M. Alini et al. // *J. Clin. Invest.*, 1995: p. 1071-1077.
- 260.Martel-Pelletier, J. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis (review) / J. Martel-Pelletier, J.A. Di Battista, D. Lajeunesse et al. // *Inflamm. Res.*, 1998,47: p. 90-100.
- 261.Martig, S. MRI characteristics and histology of bone marrow lesions in dogs with experimentally induced osteoarthritis / S. Martig, J. Boisclair, M. Konar, D. Spreng, J. Lang // *Vet Radiol Ultrasound* 2007; p. 48: 105–112. [PubMed: 17385365].
- 262.Martin, T.J. The plasminogen activator and inhibitor system in bone remodeling / T.J. Martin, E.N. Allan, S. Fukumoto // *Growth regul.*, 1993,3: p. 209-914.
- 263.Maruotti, N. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis / N. Maruotti, A. Corrado, P.C. Francesco // *J. Cell Physiol.* 2017; Nov;232(11): p. 2957-2963 DOI: 10.1002/jcp.25969
- 264.Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R.E. Marx – *Implant Dent.* – 2001. – Vol. 10, № 4. – P. 225-228.
- 265.Massicotte, F. Abnormal modulation of insulin-like growth factor 1 levels in human osteoarthritic bone osteoblasts (abstract) / F. Massicotte, J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier et al. // *Arthritis Rheum.* 2000,43: p. 206.
- 266.Massicotte, F. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E (2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients? / F. Massicotte, D. Lajeunesse, M. Benderdour et al. // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2002; 10: p. 491–500.
267. Mautner, K. A call for a standard classification system for future biologic research / K. Mautner, G.A. Malanga, J. Smith et al. // *the rationale for new PRP nomenclature PM R*, 7 (4 Suppl) (2015), p. S53-S59.

268. Mayerhoefer, M.E. STIR vs. T1- weighted fat-suppressed gadolinium-enhanced MRI of bone marrow edema of the knee: Computer-assisted quantitative comparison and influence of injected contrast media volume and acquisition parameters / M.E. Mayerhoefer, M.J. Breitenseher, J. Kramer, et al. // *J. Magn Reson Imaging*. 2005; 22: p. 788–93. DOI:10.1002/jmri.20439 [PubMed: 16270290].
269. Mazzocca, A.D. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability / A.D. Mazzocca, M.B. McCarthy, D.M. Chowaniec et al. // *J. Bone Joint Surg Am.* – 2012. – Vol. 94, № 4. – P. 308-316.
270. Mazzocca, A.D. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells / A.D. Mazzocca, M.B. McCarthy, D.M. Chowaniec et al. // *Am J Sports Med.* – 2012. – Vol. 40, № 8. – P. 1742-1749.
271. Meheux, C.J. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in Knee osteoarthritis: a systematic review / C.J. Meheux, P.C. McCulloch, D.M. Lintner et al. // *Arthroscopy* – 2016 – 32(3) p.495-505.
272. Messier, S.P. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial / S.P. Messier, R.F. Loeser, G.D. Miller et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004; 50 (5): 1501–1510.
273. Miedany, Y.M. Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis / Y.M. Miedany, A.N. Mehanna, M.A. Baddini // *Joint Bone Spine*. 2000; 67: p. 521–527.
274. Mifune, Y. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair / Y. Mifune, T. Matsumoto, K. Takayama et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 175-185.
275. Milano, G. Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model / G. Milano, L. Deriu, E. Sanna Passino et al. // *Arthroscopy* – 2012 – 28(5) p. 688-701.

- 276.Miranda, H. A prospective study on knee pain and its risk factors / H. Miranda et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2002; 10 (8): p. 623–30.
- 277.Mishra, A. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation / A. Mishra, P. Tummala, A. King et al. // *Tissue Eng Part C Methods*. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 431-435.
- 278.Mishra, A. Sports Medicine Applications of Platelet Rich Plasma / A. Mishra, K. Harmon, J. Woodall // *Current pharmaceutical biotechnology*, 2012 - 13(7): p. 1185–1195.
- 279.Moore, R.J. The relationship between head neck-shaft angle, calcar width, articular cartilage thickness and bone volume in arthrosis of the hip / R.J. Moore, N.L. Fazzalary, B.A. Manthey et al. // *Br. J. Rheumatol.*, 1994,33: p. 432-436.
- 280.Motolese, A. Effectiveness of platelet-rich plasma in healing necrobiosis lipoidica diabetorum ulcers / A. Motolese et al. // *Clin Exp Dermatol*. – 2015 – Vol.40, №1 – P.39-41.
- 281.Muiños-López, E. Modulation of synovial fluid-derived mesenchymal stem cells by intra-articular and intraosseous platelet rich plasma administration / E. Muiños-López, D. Delgado, P. Sánchez et al. // *Stem Cell Int*, 2016 (2016), Article 1247950
- 282.Murphy, J.M. Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis / J.M. Murphy, K. Dixon, S. Beck et al. // *Arthritis Rheum.*, 2002,46,3: p. 704-713
- 283.Nami, N. Crosstalk between platelets and PBMC: New evidence in wound healing / N. Nami, L. Feci, L. Napoliello et al. // *Platelets*. – Epub. 2015. Jun 1. – P. 1-6.
- 284.Napolitano, M. Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee / Napolitano M., Matera S., Bossio M., et al. // *Blood Transfus.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 72-77.
- 285.National Joint Registry for England and Wales. 9-th Annual Report. 2012. Available [Electronic resource] // [http: www.njrcentre.org.uk/njrcentre/default.aspx](http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/default.aspx).

286. Neidhart, M. Small fragments of cartilage oligomeric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation / M. Neidhart, N. Hauser et al. // *Br. J. Rheum.*, 1997 36: p. 1151-1160.
287. Nevitt, M.C. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double blind, placebo-controlled trial / M.C. Nevitt, D.T. Felson, E.N. Williams, D. Grady // *Arthritis Rheum.* – 2001; 44 (4): p. 811–818.
288. Nguyen, R.T. Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach / R.T. Nguyen, J. Borg-Stein, K. McInnis // *PM R.* – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 226-250.
289. Nico, B. Nerve growth factor as an angiogenic factor / B. Nico, D. Mangieri, V. Benagiano, E. Crivellato, D. Ribatti // *Microvasc Res.* 2008;75: p. 135–141. [PubMed]
290. Niu, J. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? / J. Niu, Y.Q. Zhang, J. Torner et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009; 15; 61: p. 329–335.
291. Nuki, G. Osteoarthritis: a problem of joint failure / G. Nuki // *J. Reumatol.* - 2005 - №58.-P. 142-147.
292. Odding, E. Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam study / E. Odding et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 1998. — Vol. 57. — № 4. — P. 203–208. [PubMed: 9709175].
293. Ornetti, P. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? / P. Ornetti, G. Nourissat, F. Berenbaum et al. // *Joint Bone Spine.* – Epub. 2015. July 7.
294. Outerbridge, R.E. The etiology of chondromalacia patellae / R.E. Outerbridge // *J. Bone Joint Surg. Br.* - 1961. - № 43-B. - P. 752-757.
295. Owen, M.J. *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development / M. J. Owen // *Cell.* 1997; 89: p. 765–771.

296. Palcy, S. Protein kinase signaling pathways involved in the up regulation of the rat alpha 1 (I) collagen gene by transforming growth factor beta 1 and bone morphogenetic protein 2 in osteoblasts cells. *Biochem / S. Palcy, D. Goltzman // J.*, 1999,343: p. 21-27.
297. Pan, J. Elevated cross-talk between subchondral bone and cartilage in osteoarthritic joints / J. Pan, B. Wang, W. Li et al. // *Bone*, 51 (2012), pp. 212
298. Paoloni, J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries / J. Paoloni, R.J. De Vos, B. Hamilton et al. // *Clin J Sport Med.* – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 37-45.
299. Paredes, Y. Study of role of leukotriene B4 in abnormal function of human subchondral osteoarthritis osteoblasts. Effects of cyclooxygenase and/or 5-lipoxygenase inhibitor / Y. Paredes, F. Massicotte, J.P. Pelletier et al. // *Arthritis Rheum.*, 2002,46: p. 180412.
300. Park, S.I. Time-sequential modulation in expression of growth factors from platelet-rich plasma (PRP) on the chondrocyte cultures / S.I. Park, H.R. Lee, S. Kim et al. // *Mol Cell Biochem.* – 2012. – Vol. 361, № 1-2. – P. 9-17.
301. Pasco, J.A. Serum leptin levels are associated with bone mass in non obese women / J.A. Pasco, M.J. Henry, M.A. Kotowicz et al. // *J. Clin Endocrinol Metab.*, 2001,86: p. 1884-1887.
302. Patel, S. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double blind, randomized trial / S. Patel, M.S. Dhillon, S. Aggarwal et al. // *Am J Sports Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 356-364.
303. Pelletier, J. P. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging / J. P. Pelletier et al. // *a longitudinal study Arthritis Research & Therapy.* — 2007. — Vol. 9. — № 4. — R 74. DOI:10.1186/ar2272 [PubMed:17672891].
304. Perry, T. Bone marrow lesion type and pain in knee osteoarthritis / T. Perry, T. O'Neill, M. Parkes et al. // *Ann Rheum Dis*, 77 (2018), p. 1145.

305. Peterfy, C.G. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis / C. G. Peterfy et al. // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2004. — Vol. 12. — № 3. — P. 177–190.
306. Picozzi, M. Comparisons between biochemical markers, radiological progression and algo-functional indexes in knee osteoarthritis patients. / M. Picozzi, M. Weber et al. // Stockholm, 12-15 June 2002. *Ann.Rheum.Dis.*, 61 (suppl.1):39.
307. Pittenger, M.F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M.F. Pittenger, A.M. Mackay, S.C. Beck et al. // *Science*. 1999; 284: p. 143–147.
308. Poole, K.E. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation / K.E. Poole, R.L. van Bezooijen, N. Loveridge et al. // *FASEB J*. 2005; 19: p. 1842-1844.
309. Prentice, A.M. Beyond body mass index / A.M. Prentice, S.A. Jebb // *Obes.Rev* – 2001; 2(3): p. 141–147
310. Qi, Y.Y. Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair / Y.Y. Qi, X. Chen, Y.Z. Jiang et al. // *Cell Transplant*. – 2009. – Vol. 18, № 10. – P. 1161-1169.
311. Radke, S. Transient bone marrow edema syndrome progressing to avascular necrosis of the hip - a case report and review of the literature / S. Radke, W. Kenn, J. Eulert // *Clin Rheumatol* 2004; 23: p. 83–88. DOI:10.1007/s10067-003-0820-4 [PubMed: 14749994].
312. Raeissadat, S.A. The effect of platelet-rich plasma on pain, function, and quality of life of patients with knee osteoarthritis / S.A. Raeissadat, S.M. Rayegani, M. Babae et al. // *Pain Res Treat*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 165967.
313. Raeissadat, S.A. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid / S.A. Raeissadat, S.M. Rayegani, H. Hassanabadi et al. // *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1-8.
314. Raisz, L.G. Biphasic effects of prostaglandin E2 on bone formation in cultured fetal rat calvariae: interaction with cortisol / L.G. Raisz, P.M. Fall // *Endocrinology*, 1990, 126: p. 1654-1659.

315. Reginster, J.Y. The prevalence and burden of arthritis / J.Y. Reginster // *Rheumatology*. – 2002; 41 (1): p. 3–6.
316. Repetto, I. Conservative treatment of ankle osteoarthritis: can platelet-rich plasma effectively postpone surgery? / I. Repetto, B. Biti, P. Cerruti et al. // *J. Foot Ankle Surg.* – 2017 – 56(2) p. 362-365.
317. Richmond, J. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on the treatment of osteoarthritis (OA) of the knee / J. Richmond, D. Hunter, J. Irrgang et al. // *J. Bone Joint Surg Am.* – 2010. – Vol. 92, № 4. – P. 990-993.
318. Roemer, F.W. MRI-detected subchondral bone marrow signal alterations of the knee joint: terminology, imaging appearance, relevance and radiological differential diagnosis / F.W. Roemer, R. Frobell, D.J. Hunter et al. // *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: p. 1115–1131. DOI:10.1016/j.joca.2009.03.012 [PubMed: 19358902].
319. Roemer, F.W. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subchondral bone attrition longitudinally / F.W. Roemer et al. // *the MOST study Osteoarthritis and Cartilage*. — 2010. — Vol. 18. — № 1. — P. 47–53. DOI:10.1016/j.joca.2009.08.018 [PubMed: 19769930].
320. Ronci, C. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects / C. Ronci, A.S. Ferraro, A. Lanti et al. // *Transfus Apher Sci* 2015; 52: p. 300-304.
321. Rubin, C. Skeletal adaptation to mechanical stimuli in the absence of formation or resorption of bone / C. Rubin, S. Judex, M. Hadjiargyrou // *J. Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002; 2: p. 264-267.
322. Rubio-Azpeitia, E. Partnership between platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells: in vitro experience / E. Rubio-Azpeitia, I. Andia // *Muscles Ligaments Tendons J.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 52-62.
323. Rutgers, M. Joint injury and osteoarthritis: soluble mediators in the course and treatment of cartilage pathology / M. Rutgers, D.B. Saris, K.G. Yang et al. // *Immunotherapy*. – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 435-445.

324. Rydziel, S. Insulin-like growth factor 1 inhibits the transcription of collagenase 3 in osteoblast cultures / S. Rydziel, A.V. Delany, E. Canalis // *J. Cell. Biochem.*, 1997, 67: p. 176-83.
325. Sakao K., Takahashi K. A., Mazda O., Arai, Y., Tonomura H., Inoue A., Kubo T. Enhanced expression of interleukin-6, matrix metalloproteinase-13, and receptor activator of NF-kappaB ligand in cells derived from osteoarthritic subchondral bone / K. Sakao, K.A. Takahashi, O. Mazda et al. // *Journal of Orthopaedic Science*. 2008; 13: p. 202–210.
326. Sánchez, M. Combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet rich plasma for severe knee osteoarthritis / M. Sánchez, D. Delgado, P. Sánchez, et al. // *a pilot study Biomed Res Int*, 2016 (2016), Article 4868613
327. Sánchez, M. Platelet rich plasma and knee surgery / M. Sánchez, D. Delgado, P. Sánchez, N. Fiz, J. Azofra et al. // *Biomed Res Int*, 2014 (2014), Article 890630
328. Sánchez, M. Treating severe knee osteoarthritis with combination of intraosseous and intra-articular infiltrations of platelet-rich plasma / M. Sánchez, D. Delgado, O. Pompei et al. // *an observational study Cartilage*, 1 (2018) 1947603518756462
329. Sánchez, M. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma / M. Sánchez, E. Anitua, D. Delgado et al. // *Expet Opin Biol Ther*, 16 (5) (2016), p. 627-643.
330. Sánchez, M. Intraosseous infiltration of platelet-rich plasma for severe knee osteoarthritis / M. Sánchez, N. Fiz, J. Guadilla et al. // *Arthrosc Tech*, 3 (6) (2016), p. e713-e717.
331. Sanchez, M. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis / M. Sanchez, N. Fiz, J. Azofra et al. // *Arthroscopy*. – 2012. – Vol. 28, № 8. – P. 1070-1078.
332. Sanchez, M. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip / M. Sanchez, J. Guadilla, N. Fiz et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 144-150.

- 333.Sánchez, M. Treating Severe Knee Osteoarthritis with Combination of Intra- Osseous and Intra-Articular Infiltrations of Platelet-Rich Plasma / M. Sánchez , D. Delgado , O. Pompei , J.C. Pérez, P. Sánchez et al. // *An Observational Study Cartilage*. 2018. DOI:10.1177/1947603518756462
- 334.Say, F. Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis / F. Say, D. Gurler, K. Yener et al. // *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* – 2013. – Vol. 80, № 4. – P. 278-283.
- 335.Schiphof, D. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. / D. Schiphof, M. Boers // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008; 67: p. 1034–1036.
- 336.Schouten, J.S. Insulin-like growth factor-1: a prognostic factor of knee osteoarthritis / J.S. Schouten, F.A. Van den Ouweland, H.A. Walkenburg, S.W. Lamberts // *Br. J. Rheumatol.*, 1993,32: p. 274-280.
- 337.Sekiya, I. Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis / I. Sekiya, M. Ojima, S. Suzuki et al. // *J. Orthop Res*, 30 (6) (2012), p. 943-949.
- 338.Serra, C.I. Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits / C.I. Serra, C. Soler, J.M. Carillo // *Knee Surg.Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2013 – 21(8) p.1730-1736.
- 339.Serraino G.F., Dominijanni A., Jiritano F., et al. Platelet-rich plasma inside the sternotomy wound reduces the incidence of sternal wound infections / G.F. Serraino, A. Dominijanni, F. Jiritano et al. // *Int Wound J* 2015; 12: p. 260-264.
- 340.Shen, I. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / I. Shen, T. Yuan, S. Chen et al. // *J. Orthop.Surg.Res.* – 2017 – 23 – 12(1) – p.16.
- 341.Sheth, U. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopedic indications: a meta-analysis / U. Sheth, N. Simunovic, G. Klein et al. // *J. Bone Joint Surg Am.* – 2012. – Vol. 94, № 4. – P. 298-307.

- 342.Skrtic, S. Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells. / S. Skrtic, C. Ohlsson // *Calcif. Tissue Int.*, 2000,66,108-12.
- 343.Smith, A.J. Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the IL1R1-IL1A-IL1B-IL1RN gene cluster / A.J. Smith et al. // association with knee osteoarthritis. *Genes Immun.*, 2004,5: p. 451-460.
- 344.Smyth, N.A. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence / N.A. Smyth, C.D. Murawski, L.A. Fortier et al. // *Arthroscopy.* – 2013. – Vol. 29. – P. 1399–1409.
- 345.Sniekers, Y.H. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models / Y.H. Sniekers, F. Intema, F. Lafeber et al. // *BMC Musculoskelet Disord.*, 2008, 9: p. 20.
- 346.Sokoloff L. Microcracks in the calcified layer of articular cartilage / L. Sokoloff // *Arch. Pathol. Lab. Med.*,1993,117: p. 191-195.
- 347.Sowers, M. F. Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis / M.F. Sowers et al. // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2003. — Vol. 11. — № 6. — P. 387–393. [PubMed: 12801478].
- 348.Spakova, T. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid / T. Spakova, J. Rosocha, M. Lacko et al. // *Am J. Phys Med Rehabil.* – 2012. – Vol. 91, № 5. – P. 411-417.
- 349.Stanton, P.T. Radiographic findings of osteoarthritis versus arthroscopic findings of articular cartilage degeneration in the tibiofemoral joint / P.T. Stanton, R. Kijowski, D.G. Blankenbaker // *Radiology.* 2007. - № 249(1). -P.807-814.
350. Su, K. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis / K. Su, Y. Bai, J. Wang, H. Zhang , H. Liu, S. Ma // *Clin Rheumatol*, 37 (5) (2018), p. 1341-1350.
- 351.Sundman, E.A. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis / E.A. Sundman, B.J. Cole, V. Karas et al. // *Am J. Sports Med.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 35-41.

- 352.Sutherland M.K., Geoghegan J.C., Yu C., Turcott E., Skonier J.E., Winkler D.G., et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation / M.K. Sutherland, J.C. Geoghegan, C. Yu et al.// Bone. 2004; 35: p. 828-835.
- 353.Tanamas, S.K. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement / S.K. Tanamas et al. // a longitudinal study Rheumatology, 49 (2010), p. 2413-2419. DOI: 10.1093/rheumatology/keq286 [PubMed: 20823092]
- 354.Tat, S.K. OPG/membranous-RANKL complex is internalized via the clathrin pathway before a lysosomal and a proteasomal degradation / S.K. Tat, M. Padrines, S. Theoleyre et al. // Bone. 2006; 39: p. 706–715.
- 355.Tat, S. K. Differential modulation of RANKL isoforms by human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts / S.K. Tat, J.P. Pelletier, D. Lajeunesse, H. Fahmi, N. Duval, J. Martel-Pelletier // Influence of osteotropic factors. Bone. 2008; 43: p. 284–291.
- 356.Taylor, D.W. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries / D.W. Taylor, M. Petrera, M. Hendry et al. // Clin J Sport Med. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 344-352.
- 357.Textor, J. Platelet-Rich Plasma (PRP) as a Therapeutic Agent: Platelet Biology, Growth Factors and a Review of the Literature. In: Lana JF (ed), Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Plasma Regenerative Medicine / J. Textor // Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries, Springer. 2014; p. 61-81. DOI: 10.1007/978-3-642-40117-6.
- 358.Thiryayi, W.A. Histopathological perspective on bone marrow oedema, reactive bone change and haemorrhage / W.A. Thiryayi, S.A. Thiryayi, A.J. Freemont // Eur J. Radiol 2008; 67: p. 62–67. DOI:10.1016/j.ejrad.2008.01.056 [PubMed: 18337044].
- 359.Thon, J.N. Platelets: production, morphology and ultrastructure / J.N. Thon, J.E. Italiano // Handb Exp Pharmacol. – 2012. – № 210. – P. 3-22.

360. Tietze, D.C. The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review / D.C. Tietze, K. Geissler, J. Borchers // *Phys Sportsmed.* – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 27-37.
361. Tohidnezhad, M. Role of platelet-released growth factors in detoxification of reactive oxygen species in osteoblasts / M. Tohidnezhad, C.J. Wruck, A. Slowik et al. // *Bone*, 65 (2014), p. 9-17.
362. Tohidnezhad, M. Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin 2 / M. Tohidnezhad, D. Varoga, C.J. Wruck et al. // *Platelets.* – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 217-223.
363. Trickey, T.R. Viscoelastic properties of chondrocytes from normal and osteoarthritic human cartilage / T.R. Trickey, M. Lee, T. Guilak // *J. Orthop. Res* - 2000 -№ 18- p. 891-898.
364. Turner C.H. Dentin matrix protein 1 (DMP1) / C.H. Turner // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007; 7: p. 306-307.
365. Van Buul, G.M. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes / G.M. Van Buul, W.L. Koevoet, N. Kops et al. // *Am J Sports Med.* – 2011. – Vol. 39, № 11. – P. 2362-2370.
366. Van den Berg W.B. Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 338-341.
367. Vande Berg, B. C. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings / B.C. Vande Berg et al. // *Radiology.* — 1999. — Vol. 212. — № 2. — P. 527–535. DOI:org/10.1148/radiology.212.2.r99au03527 [PubMed: 10429713].
368. Vaquerizo, V. Comparison of intraarticular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial / V. Vaquerizo, M.A. Plasencia, I. Arribas et al. // *Arthroscopy.* – 2013. – Vol. 29, № 10. – P. 1635-1643.
369. Vasina E.M, Cauwenberghs S, Feijge M.A, Heemskerk J.W, Weber C, Koenen R.R. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage

- differentiation / E.M. Vasina, S. Cauwenberghs, M.A. Feijge, J.W. Heemskerk, C. Weber, R.R. Koenen // *Cell Death Dis*, 2 (2011), Article e211
- 370.Vignon, E. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS) / E. Vignon, J.P. Valat, M. Rossignol et al. // *Joint Bone Spine*. – 2006; 73: p. 442–455.
- 371.Walsh, D.A. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis / D.A. Walsh, D.F. McWilliams, M.J. Turley, M.R. Dixon et al. // *Rheumatol Oxf Engl*. 2010;49: p. 1852–1861.DOI: 10.1093/rheumatology/keq188 [PubMed: 20581375]
- 372.Wang, C.J. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight- to nine-year follow-up / C.J. Wang, C.C. Huang, J.W. Wang, T. Wong, Y.J. Yang // *Biomed J* 2012; 35: p. 481–485. DOI:10.4103/2319-4170.104413 [PubMed: 23442361].
- 373.Wang, Y. Osteoarthritis year in review 2015: imaging / Y. Wang, A.J. Teichtahl, F.M. Cicuttini // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2016; 24 (1): p. 49–57.
- 374.Wang-Saegusa, A. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life / A. Wang-Saegusa, R. Cugat, O. Ares et al. // *Arch Orthop Trauma Surg*. – 2011. – Vol. 131, № 3. – P. 311-317.
- 375.Westacott, C.M. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone / C.M. Westacott et al. // *Arthritis Rheum.*,1997,40: p. 1282-1291.
- 376.Wilson, A.J. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? / A.J. Wilson, W.A. Murphy, D.C. Hardy, W.G. Totty // *Radiology* 1988, 167: p. 757–760.
- 377.Winslow, A.J. Cartilage Restoration Am / A.J. Winslow, B.J. Cole // *J. Sports Med*. — 2005. — Vol. 33. — P. 295–306.
- 378.Wluka, A.E. Menopause, oestrogens and arthritis. / A.E. Wluka, F.M. Cicuttini, T.D. Spector // *Maturitas*. – 2000; 35 (3): p. 183–199.
- 379.Wluka, A.E. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years /

- A.E. Wluka, F. Hanna, M. Davies-Tuck, Y. Wang, R.J. Bell, S.R. Davis, J. Adams, F.M. Cicuttini // *Ann Rheum Dis* 2009, 68: p. 850–855. DOI:10.1136/ard.2008.092221 [PubMed: 18625617].
- 380.Xie, X. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair / X. Xie, C. Zhang, R.S. Tuan // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 204.
381. Xu, Z. Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration / Z. Xu, W. Yin, Y. Zhang et al. // *Sci Rep*, 7 (2017), Article 43301
- 382.Yamamoto, T. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: histopathologic correlation with MRI / T. Yamamoto, R. Schneider, P.G. Bullough // *Skeletal Radiol* 2001; 30: p. 247–254. [PubMed: 11407715].
- 383.Yang, P. Core decompression in combination with nano-hydroxyapatite/polyamide 66 rod for the treatment of osteonecrosis of the femoral head / P. Yang, C. Bian, X. Huang, A. Shi, C. Wang, K. Wang // *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134: p. 103–112. DOI:10.1007/s00402-013-1885-4 [PubMed: 24248422].
- 384.Yulish, B.S. Chondromalacia patellae. Assessment with MR imaging / B.S. Yulish // *Radiology*. 1987; 164: p. 763.
- 385.Zhao, J. Longitudinal assessment of bone marrow edema-like lesions and cartilage degeneration in osteoarthritis using 3 T MR T1rho quantification / J. Zhao, X. Li, R.I. Bolbos, T.M. Link, S. Majumdar // *Skeletal Radiol* 2010, 39: p. 523–531. DOI:10.1007/s00256-010-0892-6 [PubMed: 20195865].
- 386.Zhao, S. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation / S. Zhao, Y.K. Zhang, S. Harris, S.S. Ahuja, L.F. Bonewald // *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 2068-79.18: p. 807-817.
- 387.Zhao, W. Osteocyte and osteoblast apoptosis and excessive bone deposition accompany failure of collagenase cleavage of collagen / W. Zhao, M.H. Byrne, Y. Wang, S.M.Krane // *J. Clin Invest.* 2000; 106: p. 941-949.

- 388.Zhen, G. Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis / G. Zhen, C. Wen, X. Jia et al. // Nat Med, 19 (6) (2013), p. 704-712.
- 389.Zhu Y., Yuan M., Meng H.Y. et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review / Y. Zhu, M. Yuan, H.Y. Meng et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 1627-1637.