

DOI: 10.17238/issn2226-2016.2019.3.16-22

УДК 617.583

© Лычагин А.В., Гаркави А.В., Ислейих О.И., Катунян П.И., Целищева Е.Ю., Липина М.М., 2019

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГОНАРТРОЗА МЕТОДОМ МОНОТЕРАПИИ ВНУТРИКОСТНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ

ЛЫЧАГИН А.В.<sup>1,а</sup>, ГАРКАВИ А.В.<sup>1,б</sup>, ИСЛЕЙИХ О.И.<sup>1,с</sup>, КАТУНЯН П.И.<sup>1,д</sup>, ЦЕЛИЩЕВА Е.Ю.<sup>1,е</sup>, ЛИПИНА М.М.<sup>1,ф</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава РФ, 119991, Москва, Россия

**Резюме.** Остеоартроз (ОА) коленного сустава – это дегенеративное заболевание всех структур сустава, включая суставной хрящ, синовиальную оболочку, субхондральную кость, мениски и связки. Если на каждый патологически измененный компонент сустава имеются данные о специфических терапевтических и хирургических методах лечения, то в научной литературе мало сведений о методах, направленных на лечение измененной субхондральной кости, что является новым подходом к лечению гонартроза.

**Целью исследования** является разработка метода лечения гонартроза путём локального введения в субхондральную кость аутологичной обогащённой тромбоцитами плазмы (ауто-ОТП) в виде монотерапии.

**Материалы и методы:** в исследовании участвовало 26 пациентов с диагнозом «остеоартроз коленного сустава» по Kellgren-Lawrence 2-4 ст. Пациентам было выполнено внесуставное локальное внутрикостное введение аутологичной обогащённой тромбоцитами плазмы в субхондральную кость под контролем электронного оптического преобразователя (ЭОП). Клиническая оценка эффективности лечения производилась по шкалам ВАШ, WOMAC и KOOS до введения препарата, через 1 и 3 месяца после начала лечения, а также произведена лабораторная оценка эффективности путём взятия крови из вен пациентов на олигомерный матриксный белок хряща (COMP) в крови до введения препарата, через 1 и 3 месяца после начала лечения.

**Результаты:** Улучшение показателей COMP у пациентов при поступлении с  $1361 \pm 666$  нг/мл,  $p < 0,01$  и через 1 и 3 месяца после внутрикостного введения препарата:  $1235 \pm 534$  нг/мл,  $p > 0,01$  и  $1281 \pm 477$  нг/мл,  $p < 0,01$  соответственно.

Клиническая оценка предварительных результатов показала статистически значимое улучшение показателей через 3 месяца после манипуляции: по WOMAC на 6 %, KOOS на 14 % и по ВАШ (оценка интенсивности боли) на 20 % ( $p < 0,01$ ).

**Выводы:** Анализ результатов лечения показал статистически значимое улучшение показателей по всем оценочным шкалам

**Ключевые слова:** 3-5 гонартроз, внутрикостное введение, аутологичной обогащённой тромбоцитами плазмы, Олигомерный матриксный белок хряща, качество жизни

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS BY MONOTHERAPY WITH INTRAOSSEOUS INFILTRATION AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA

LYCHAGIN A.V.<sup>1,а</sup>, GARKAVI A.V.<sup>1,б</sup>, ISLAIEH O.I.<sup>1,с</sup>, KATUNYAN P.I.<sup>1,д</sup>, TSELISHEVA E.Y.<sup>1,е</sup>, LIPINA M.M.<sup>1,ф</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russia

**Abstract.** Osteoarthritis (OA) of the knee is a degenerative disease of the entire joint, including cartilage, synovial membrane, subchondral bone, menisci and ligaments. If for each pathologically changed component of the joint there are specific therapeutic and surgical methods of treatment, then in the literature there is little information about methods aimed at treating the altered subchondral bone, which is a new approach to the treatment of gonarthrosis.

The aim of the study: is to develop a method for the treatment of gonarthrosis by the local injection into the subchondral bone of autologous platelet-rich plasma (as monotherapy)

**Materials and methods:** the work presents 26 patients with a diagnosis of OA according to Kellgren-Lawrence 2-4 tbsp. OA. Patients received a local intraosseous injection of autologous platelet-rich plasma into the subchondral bone under the control of a Mobile C-arm Image Intensifier (X-ray) without penetration into the joint. Clinical assessment of the effectiveness of treatment was performed on the VAS, WOMAC and KOOS scales before the drug was administered, 1 and 3 months after the start of treatment, and laboratory efficiency was assessed by taking blood from the patients' veins to the Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) before the drug was administered and after 1 and 3 months after starting treatment.

<sup>а</sup> E-mail: dr.lychagin@mail.ru<sup>б</sup> E-mail: avgar22@yandex.ru<sup>с</sup> E-mail: osaibsi@yahoo.com<sup>д</sup> E-mail: pogkatunian@rambler.ru<sup>е</sup> E-mail: Ts.jane@bk.ru<sup>ф</sup> E-mail: marli-05@mail.ru

**Results:** Improved COMP in patients with admission  $c 1361 \pm 666$  ng/ml.,  $p < 0.01$  and after 1 and 3 months after intraosseous administration of the drug:  $1235 \pm 534$  ng/ml., respectively,  $p < 0.01$  and  $1281 \pm 477$  ng/ml.,  $p > 0.01$ .

Clinical evaluation of preliminary results showed a statistically significant improvement in performance 3 months after manipulation: by WOMAC by 6 %, KOOS by 14 % and by pain intensity score by 20 % ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Analysis of the results of treatment showed a statistically significant improvement in performance across all grading scales.

**Key words:** knee osteoarthritis, intraosseous infiltration, autologous platelet-rich plasma, cartilage oligomeric matrix protein, quality of life.

## Введение

В настоящее время существует мнение, что изменения хрящевой ткани не является ключевым патологическим процессом в патогенезе ОА. Предполагается, что первопричиной являются изменения в субхондральной кости, а хрящевая ткань и остальные компоненты сустава поражаются вторично. Однако, в современной научной литературе не имеется сведений об эффективности внутрикостного введения ауто-ОТП в качестве мототерапии, что послужило поводом для проведения данного исследования.

В настоящем исследовании впервые была осуществлена терапия только на уровне субхондральной кости, используя обогащённую тромбоцитами плазму для внутрикостного введения. Получаемый положительный эффект от использования предлагаемой методики лечения отражает роль субхондральной кости в развитии остеоартроза. Эти утверждения позволяют считать данное исследование проспективным, уровень доказательности 3.

Оценка степени разрушения хрящевой ткани основана на определении уровня олигомерного матричного белка (COMP) в крови до исследования и через 1 и 3 месяца после процедуры с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Выбор COMP в качестве маркера для оценки эффективности внутрикостного введения ауто-ОТП основан на увеличении в последние годы количества исследований, которые доказывают, что определение уровня данного белка в крови или в синовиальной жидкости при остеоартрозе позволяет оценить степень разрушения хрящевой ткани. Многие авторы рекомендуют оценку уровня COMP как перспективный и ранний мониторинг эффективности терапии при ОА. [9-22]

**Диагноз** остеоартроза в настоящем исследовании устанавливался на основании жалоб, анамнеза и клинического обследования. Всем пациентам были выполнены рентгенограммы коленного сустава в двух проекциях: передне-задней и боковой при сгибании голени под углом  $30^\circ$ . (таб. 1)

Таблица 1.

### Характеристика пациентов.

|  |               |                 |
|--|---------------|-----------------|
| Пол (кол-во пациентов)                             | женский       | 17              |
|  | мужской       | 9               |
| Средний возраст (лет)                              |               | $51,7 \pm 14,3$ |
| Длительность поражения коленного сустава (лет)     |               | $6,2 \pm 4,5$   |
| Средний срок наблюдения (месяцев)                  |               | $5,5 \pm 2,5$   |
| Пораженный сустав (количество поражённых суставов) | Односторонний | 24              |
|  | Двусторонний  | 2               |
| Рентгенологическая стадия ОА по Kellgren-Lawrence  | I             | 0               |
|  | II            | 6               |
|  | III           | 15              |
|  | IV            | 5               |

При поступлении у пациентов выполняли забор венозной крови для определения уровня COMP в крови для оценки степени разрушения хрящевой ткани до введения ауто-ОТП. Болевой синдром оценивали по шкале ВАШ, функциональное состояние коленного сустава, по шкалам WOMAC и KOOS. В дальнейшем через 1 и 3 месяца после внутрикостного субхондрального введения препарата также выполнялся забор венозной крови для определения уровня COMP в крови, это позволило нам оценить эффективность терапии. Также через 1 и 3 месяца производились контрольные оценки уровня боли по шкале ВАШ и функции коленного сустава по шкалам WOMAC и KOOS.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии включения в исследование:

- Пациенты обоих полов в возрасте от 40 до 80 лет;
- Преобладание клинической картины остеоартроза коленных суставов;
- Боль в коленных суставах выше 3 баллов по ВАШ;
- Рентгенологические 2 и 4 степень по классификации I. Kellgren и I. Lawrence;
- Индекса массы тела 20-33;
- Возможность для наблюдений во время всего периода исследования;
- Психическая адекватность, способность и готовность к сотрудничеству и выполнению рекомендаций врача.

#### Критериями невключения в исследование:

- Двусторонний артроз коленных суставов с синовитом;
- Индекса массы тела  $> 33$ ;
- Полиартрит;

- Тяжёлая деформация конечности – варусная девиация более 4° и вальгусная – более 16°;
- Артроскопия менее 1 года до начала лечения;
- Внутрисуставные введения гиалуроновой кислоты в течение последних 6 месяцев;
- Системные аутоиммунные заболевания (ревматизм, заболевание соединительной ткани и системный некротизирующий васкулит);
- сахарный диабет в стадии суб-/декомпенсации (уровень гликозилированного гемоглобина выше 9%0);
- Заболевания крови (тромбопения, тромбоцитопения, анемия с НВ < 9);
- Проведение иммуносупрессивной терапии, введение варфарина или других антикоагулянтов;
- Лечение кортикостероидами в течение 6 месяцев до включения в исследование.

#### Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- Отказ пациента от предложенной операции;
- Выявление объективных противопоказаний к операции;
- Отсутствие возможности динамического наблюдения и контроля в течение установленного срока.

## Материал и методы.

### Подготовка препарата ауто-ОТП и описание метода.

Для получения ауто-ОТП применялась инновационная швейцарская методика производителя Regenlab технология REGENACR, что позволяло получить препарат для введения в субхондральную кость. Выполнялся забор 30 мл венозной крови пациента, которая распределялась в 3 пробирки: в две синих пробирки REGEN BCT (пробирки для получения аутологичной богатой живыми тромбоцитами плазмы крови) и одну красную пробирку REGEN ATS (пробирки для получения аутологичной тромбоиновой сыворотки, которая используется для активации препарата) (шаг 1). Все пробирки центрифугировались 5 минут со скоростью 3100 оборотов в 1 минуту (шаг 2). Затем в стерильных условиях из синих пробирок в шприц набиралась ауто-ОТП, и из красной пробирки – аутологичная тромбоиновая сыворотка, которая является активатором. Затем смешивалось содержимое синих пробирок с содержимым красной в соотношении 10:1 (шаг 3), в результате получался препарат, готовый к использованию (шаг 4) (рис. 1).

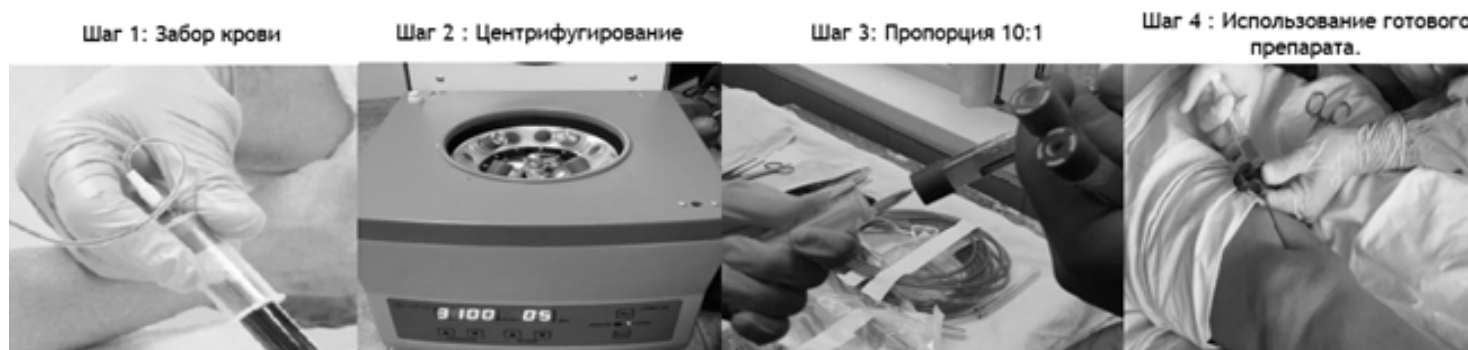


Рисунок 1. Подготовка препарата ауто-ОТП по-шагово, шаг 1: Забор крови, шаг 2: Центрифугирование, шаг 3: Пропорция препарата, шаг 4: Использование готового препарата.

### Интраоперационное введение готового препарата.

В стандартном положении пациента лёжа на спине на операционном столе под спинальной или внутривенной анестезией осуществлялось внутрикостное введение обогащённой тромбоцитами плазмы в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса в коленном суставе: обогащённую тромбоцитами плазму вводили внутрикостно в мышелки бедра (медиального или латерального), мышелки большеберцовой кости (медиального или латерального), а так же при пателлофemorальный остеоартрозе - в надколенник.

При введении препарата в мышелки большеберцовой кости использовался троакар диаметром 2,5 мм. (ВОНР), одноразовая игла для трепанобиопсии. Троакар размещался дистальнее суставной щели до упора в надкостницу по срединной линии мышелка, следуя параллельно поверхности сустава (рис. 2). В эту область вводилось 5 мл ауто-ОТП.



Рисунок 2. Интраоперационный рентгенографический контроль внутрикостного введения препарата в мышелок большеберцовой кости.

При пателлофemorальном ОА вводилось 3 мл препарата с наружной стороны в средней зоне надколенника через троакар.

После завершения производили обработку кожных покровов в местах проколов и накладывалась асептическая повязка с раствором антисептика.



Рисунок 3. Внутрикостное введение препарата в мышечек бедренной кости.

В ближайшем периоде после введения препарата рекомендовано:

1. Холод местно в первые 2-ое суток;
2. Покой первую неделю;
3. Избегать чрезмерны нагрузок на сустав в течение 14 дней;
4. При боли было рекомендовано принимать парацетамол до 4 грамм в сутки (другие НПВП не использовались).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи персонального компьютера, используя программу Excel, входящую в пакет программ Microsoft Office 2010, а также пакета программ для статистической обработки данных STATISTICA 12,0.

## Результаты

Оценка предварительных результатов показала статистически значимые различия.

Динамика деструкции хрящевой ткани по COMP показала следующее.

Улучшение показателей COMP у больных при поступлении с  $1361 \pm 666$  ед./л. и через 1 и 3 месяца после внутрикостного введения препарата: соответственно  $1235 \pm 534$  ед./л.,  $p < 0,01$  и  $1281 \pm 477$  ед./л.,  $p > 0,01$  (рис. 4). Полученные данные показывают, что введение ОТП в субхондральную кость при ОА достигает хрящевой ткани и может благоприятно воздействовать на нее (Таблица 2).

Таблица 2.

Динамика COMP по сравнению со здоровыми респондентами.

|             | До операции    | 1 месяц после операции | 3 месяца после операции | Здоровые респонденты |
|-------------|----------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| COMP, нг/мл | $1361 \pm 666$ | $1235 \pm 534$         | $1281 \pm 477$          | $490,0 \pm 77,6^*$   |

\*статистически значимая разница,  $p < 0,01$  (Рис. 4)

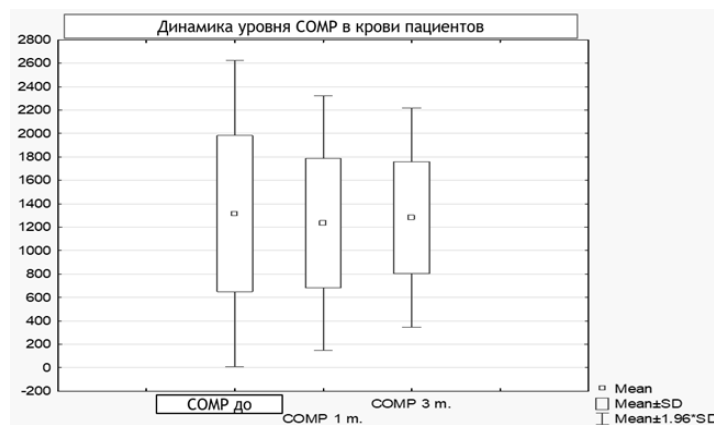


Рисунок 4. Динамика уровня COMP в крови пациентов до лечения и через 1-3 месяца после лечения. (рис. 4).

По данным ВАШ также отмечается статистически значимое улучшение показателей в виде снижения интенсивности болевого синдрома с  $58,3 \pm 14,0$  баллов (при поступлении), а после введения препарата через 1 и 3 месяца  $37,2 \pm 18,4$  и  $38,7 \pm 12,4$  баллов,  $p < 0,01$  (рис. 5).

Улучшение показателей по шкале WOMAC у пациентов при поступлении  $55,54 \pm 13,15$  баллов и через 1 и 3 месяца после внутрикостного введения препарата: соответственно  $66,88 \pm 14,73$  баллов,  $p < 0,01$  и  $61,33 \pm 7,37$  баллов,  $p < 0,01$  (рис. 5).

Аналогичная положительная динамика результатов отмечается и по шкале KOOS: при поступлении  $51,45 \pm 11,25$  баллов, после введения препарата через 1 и 3 месяца  $63,66 \pm 11,58$  баллов  $p < 0,01$ ,  $65,66 \pm 16,25$  баллов  $p < 0,01$  (рис. 5).

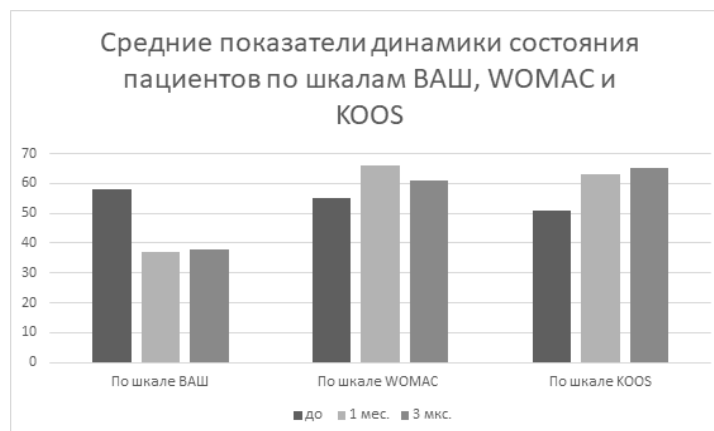


Рисунок 5. Динамика средние показатели по шкалам ВАШ, WOMAC и KOOS (n = 26).

### Показатели KOOS

Оценка предварительных результатов по всем показателям KOOS показала статистически значимое улучшение, это отображено в таблице (Таблица 3).

Таблица 3.

#### Оценка результатов функционального состояния по всем субшкалам KOOS.

|                 | од          | 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 |
| Итоговый индекс | 51,45±11,25 | 63,66±11,58  | 65,66±16,25 |

Важно отметить, что по большинству разделам шкалы KOOS, а также по шкалам WOMAC и ВАШ, наилучшие показатели отмечены через 1 месяц после введения препарата, а к 3 месяцам средние показатели несколько 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 месяц составило всего 8 баллов ( $p > 0,01$ ), то по разделу «качество жизни» это отличие составило 21 балл ( $p < 0,01$ ) (рис.6), и также отличие среднего показателя через 3 месяца составило всего 6 баллов ( $p > 0,01$ ), то по разделу «качество жизни» это отличие составило 28 баллов ( $p < 0,01$ ) (рис.7).



Рисунок 6. Средний показатель KOOS через 1 месяц.

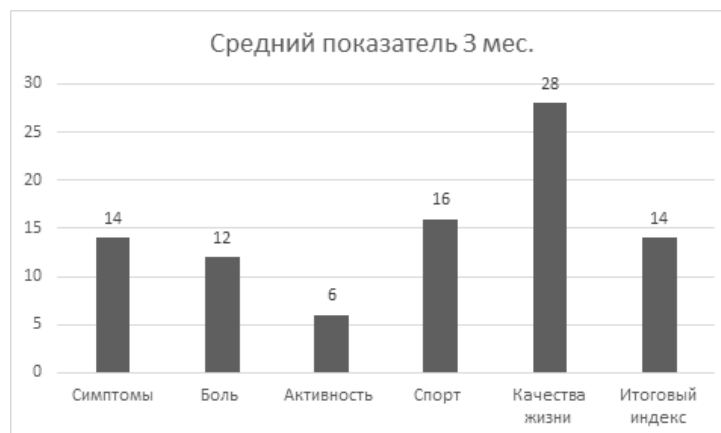


Рисунок 7. Средний показатель KOOS через 3 месяца.

### Обсуждение

При оценке результатов использовались шкалы, а также проводился анализ динамики маркеров хрящевого метаболизма COMP, который по данным многочисленных исследований является информативным маркером, отражающим метаболические изменения, происходящие внутрисуставно [9-22].

Полученные положительные результаты внутрикостной мототерапии ауто-ОТП дали возможность предположить, что непосредственное воздействие на субхондральную зону, может оказывать более скорое существенное воздействие на клетки субхондральной кости и суставной хрящ, как структуру тесно с ней связанную.

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.

В нашем исследовании маркер COMP было изначально небольшое снижение по сравнению с группой здоровых респондентов (таблица 2). Учитывая положительную динамику клинико-функционального состояния, это подтверждает уменьшение деструкции хрящевой ткани.

Разработанная нами методика внутрикостного введения препарата ауто-ОТП в субхондральную зону является малоинвазивным доступным способом лечения гонартроза, полученный по технологии REGENACR препарат ауто-ОТП обладает пролонгированным лечебным действием.

Данные настоящего исследования во многом согласуются с данными других авторов, которые так же применяли ауто-ОТП

внутрикостно в лечении гонартроза. Таким образом, клиническое улучшение мы получили на 3 месяца раньше, чем сообщил Sanchez et al. 2016 г. которые были опубликованы предварительные результаты лечения 14 пациентов с тяжёлым гонартрозом с применениями внутрисуставных инъекций 8 мл лейкоцитарной ауто-ОТП в сочетании с субхондральными внутрикостными инъекциями 5 мл ауто-ОТП в медиальный мышцелок большеберцовой кости и медиальный мышцелок бедра под контролем ЭОПа. Через 7 и 14 дней после начала лечения были произведены еще 2 внутрисуставные инъекции ауто-ОТП. При анализе результатов лечения через 6 месяцев у всех пациентов были 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  $p=0.008$ )[5], а также улучшение по всем другим параметрам шкалы KOOS, однако мы вводили ауто-ОТП только внутрикостно один раз по KOOS (от исходного с  $51,45 \pm 11,25$ , до  $63,66 \pm 11,58$ ,  $p < 0,01$  через 1 месяц и  $65,66 \pm 16,25$ ,  $p < 0,01$  через 3 месяца) Тем не менее, с учетом всех остальных параметров необходимо признать, что к 3 месяцам после внутрикостного введения препарата достигнутый эффект все же немного снижается, хотя все показатели остаются на вполне приемлемом уровне.

Вместе с тем следует отметить, что приведенные выше результаты показали, статистически значимый положительный эффект введения в субхондральную кость обогащённой тромбоцитами плазмы в виде монотерапии при лечении тяжёлых форм гонартроза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследований, которые бы изучали роль субхондральной кости в патогенезе ОА и эффективность использования внутрикостного ауто-ОТП отдельно или в сочетании с внутрисуставным введением ауто-ОТП и гиалуроновой кислоты, крайне мало [1-8].

Таким образом, внутрикостное введение ауто-ОТП при ОА показало положительную динамику, и особо следует отметить, что в данном исследовании внутрикостное введение ауто-ОТП проводилось в виде монотерапии, это лечение не сопровождалось дополнительно ни приемом медикаментов, ни физиопроцедурами. В дальнейшем, на наш взгляд, можно будет рекомендовать внутрикостное введение ауто-ОТП как компонент комплексного лечения, однако разработка такой схемы не вошла в задачи данного исследования.

### Выводы.

1. Введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в зону субхондральной кости при ОА в виде монотерапии, оказывает положительный эффект в виде уменьшения деструкции хрящевой ткани, существенного снижения боли и улучшения функции пораженного сустава, который сохраняется минимум до 3 месяцев.

2. Результаты данной работы позволяют раскрыть ряд практических вопросов, касающихся роли субхондральной кости в патогенезе ОА. Однако данное заключение является предварительным и нуждается в дальнейшем изучении.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки

**Funding:** the study had no sponsorship

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interest

### Список литературы/References:

1. Su K, Bai Y, Wang J, Zhang H, Liu H, Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. 2018; (37):1341-1350.
2. Fiz N, Pérez JC, Guadilla J, Garate A, Sánchez P, Padilla S, Delgado D, Sánchez M. Intraosseous Infiltration of Platelet-Rich Plasma for Severe Hip Osteoarthritis. 2017; 19(6): 821-825.
3. Sánchez M, Anitua E, Delgado D, Sanchez P, Prado R, Goiriena JJ, Prosper F, Orive G, Padilla S. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. Expert Opinion on Biological Therapy 2016; DOI: 10.1517/14712598.2016.1157162
4. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. RadiolClinNorthAm. 2004; (42): 1-9.
5. Sánchez M, Fiz N, Guadilla J, Padilla S, Anitua E, Sánchez P, and Delgado D. Intraosseous Infiltration of Platelet-Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis. 2016; 16(5): 627-43.
6. Delgado D, Garate A, Bilbao AM, and TOBI Faculty Vincent H, Patel R, Fiz N, Sampson S, Sánchez M. Current Concepts in Intraosseous Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis, Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.09.017>
7. Elghawry AA, Sesin C, Rosselli M. Osteochondral defects of the talus with a focus on platelet-rich plasma as a potential treatment option: a review. 2018; 4 (1): 000318 [PubMed: 29464105].
8. Sánchez M, Delgado D, Pompei O, et al. Treating severe knee osteoarthritis with combination of intra-osseous and intra-articular infiltrations of platelet-rich plasma: an observational study Cartilage. 2018; 19(4): 603-612.
9. Andersson M, Jonsson N, Petersson IF, Heinegard D, Saxne T. Diurnal variation of serum-COMP in individuals with knee pain and osteoarthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR Stockholm, Ann. Rheum.Dis. 2002; 61 (suppl.1):47-48.
10. Crnkic M, Mansson B, Geborek P, Saxne T. Serum-COMP decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept. Annual European Congress of Rheumatology EULAR Stockholm, Ann. Rheum.Dis., 61 (suppl.1): Dis. 2002; 61 (suppl.1):45.
11. Feyertag J, Haberhauer GF, Kittl EM, Bauer K, Skoumal M, Dunky A. Changes in clinical scorings are correlated to changes in cartilage oligomeric matrix protein (comp) levels, but not to systemic inflammation markers in patients with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR Stockholm, Ann. Rheum.Dis. 2002; 61 (suppl.1): 75.
12. Haberhauer G, Feyertag J, Kittl EM, Bauer K, Dunky A. Steroid treatment normalizes the variability and levels of serum COMP in RA patients, indicating a possibility to monitor effect of cartilage protective drugs. Annual European Congress of Rheumatology EULAR Stockholm, Ann. Rheum. Dis. 2002; 61 (suppl.1): 200.
13. Joosten L, Helsen H, Saxne T, van der Loo F, Heinegard D, van der Berg W. IL-1 $\alpha$  blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF- $\alpha$  blockade only ameliorates joint inflammation. J. Immunology, 1999; (163):5049-5055.
14. Lindqvist EK, Eberhardt K, Heinegard D, Saxne T. Serum comp for risk assessment of joint destruction in early rheumatoid arthritis. Annual European

Congress of Rheumatology EULAR Stockholm, Ann. Rheum. Dis., 2002; 61 (suppl.1): 81.

15. Mansson B, Carey D, Alini M, Ionescu M, Rosenberg LC, Poole AR, Heinegard D, Saxne T. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. J.Clin.Invest. 1995; (95): 1071-7.

16. Marti C, Neidhart M, Gerber T, Hauser N, Michel BA, Hauselmann HJ. Cartilage Oligomerix Matrix Protein (COMP): Die Rolle eines nichtkollagenen Knorpel-Matrix-Proteins als Marker der Krankheitsaktivität und Gelenkzerstörung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Arthrose. Z. Rheum.1999; (58): 79-87.

17. Neidhart M, Hauser N, Paulsson M, DiCesare BA, Michel BA, Hauselmann HJ. Small fragments of cartilage oligometric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation. Br.J. Rheum. 1997; (36):1151-1160.

18. Picozzi M, Weber M, DeVathaire F, Vignon E, Michel BA, Uebelhart D. Comparisons between biochemical markers, radiological progression and algofunctional indexes in knee osteoarthritis patients. Annual European Congress of Rheumatology EULAR. Ann. Rheum. Dis. 2002; (61) (suppl.1):39.

19. Sharif M, Saxne T, Shepstone L, Kirwan JR, Elson CJ, Heinegard D, Dieppe PA. Relationship between serum cartilage oligometric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. Br.Journal of Rheumatology. 1995; (34): 306-310.

20. Skoumal M, Kolarz G, Klingler A, Freisleben G, Lindgren P. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a predicting factor and a valuable parameter for disease management in rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR Ann. Rheum. Dis. 2002; 61 (suppl.1):93.

21. Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. Ann.Rheum.Dis. 2003; (62): 27-32.

22. Vingsto-Lundberg C, Saxne T, Olsson H, Holmdahl R. Increased serum levels of COMP in chronic erosive arthritis in rats. Arthritis Rheumatism, 1998; (41): 544-50.

#### Авторы

**Лычагин Алексей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), директор клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов Сеченовского университета, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения УКБ No1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

E-mail:dr.lychagin@mail.ru

**Гаркави Андрей Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

**Исleyих Осамa Ибрахим** – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет).

E-mail: osaibsi@yahoo.com

**Катунян Погос Иванович** - профессор, доктор медицинских наук, профессор, старший лаборант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет).

E-mail: pogkatunian@rambler.ru

**Целищева Евгения Юрьевна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ле-

чебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет)

E-mail: Ts.jane@bk.ru

**Липина Марина Михайловна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет)

E-mail: marli-05@mail.ru

#### Authors

**Lychagin A.V.** – MD, Professor, Head of Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubeckaya st., 8, Moscow, 119991 e-mail: dr.lychagin@mail.ru

**Islaieh O.I.** - Postgraduate at the Department of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University The Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Surgery. E-mail: osaibsi@yahoo.com

**Garkavi A.V.** - MD, Professor of Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubeckaya st., 8, Moscow, 119991 e-mail: avgar22@yandex.ru

**Katunyan P.I.** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Laboratory at The Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Surgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubeckaya st., 8, Moscow, 119991, Senior Laboratory. E-mail: pogkatunian@rambler.ru

**Tselisheva E.Y.** - PhD, Associate Professor of the Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubeckaya st., 8, Moscow, 119991.

E-mail: Ts.jane@bk.ru

**Lipina M.M.** - PhD, Associate Professor of the Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubeckaya st., 8, Moscow, 119991. E-mail: marli-05@mail.ru