



Современные возможности лечения больных остеоартритом: фокус на обогащенную тромбоцитами плазму

В.А. Кушнир¹, Д.Е. Каратеев²

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Рассмотрены современные принципы терапии остеоартрита, предполагающие применение как системных препаратов, так и локальных. Подробно разбирается роль обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении таких больных.

Ключевые слова: остеоартрит, принципы лечения, обогащенная тромбоцитами плазма

Определение и механизмы развития

Остеоартрит (ОА) признан одним из основных инвалидизирующих факторов. Поэтому патология ассоциируется с огромным экономическим бременем [1, 2].

Эксперты Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) предложили рассматривать ОА как расстройство, поражающее подвижные суставы и характеризующееся клеточным стрессом, а также деградацией внеклеточного матрикса, которые инициируются микро- и макротравмами, активирующими неадаптивные реакции воспаления и провоспалительные механизмы локального иммунитета. Необходимо отметить, что заболевание проявляется прежде всего как молекулярное расстройство (аномальный метаболизм суставных тканей), за которым следуют анатомические и/или физиологические расстрой-

ства, которые становятся кульминацией болезни [3]. Речь, в частности, идет о деградации хряща, ремоделировании костной ткани, образовании остеофитов, воспалении суставов и потере нормальной функции суставов.

В отсутствие медикаментозного лечения ОА неуклонно прогрессирует, что приводит к полной потере слоя суставного хряща, изнашиванию суставной щели и окостенению сустава. Указанные изменения сопровождаются выраженным болевым синдромом и снижением подвижности суставов.

Важно отметить, что в хряще на долю хондроцитов приходится только несколько процентов объема ткани, большая часть представлена высокоорганизованным межклеточным веществом [4, 5]. Межклеточное вещество содержит плотную сеть коллагеновых фибрилл, которые отвечают за упругость ткани, и гиалуроновые агрегаты, которые формируются при спонтанном взаимодействии

гиалуронана и протеогликанов. Данные агрегаты способны абсорбировать воду за счет осмоса и таким образом создавать повышенное напряжение в сети коллагеновых волокон. Сжатость гиалуроновых агрегатов обеспечивает не только повышенное давление, но и сопротивление ткани сдавлению с минимальной деформацией. За счет этого поддерживается функция прочной, упругой, переносящей нагрузки поверхности. Поверхность хряща покрыта гиалуроновой оболочкой, защищающей его от медиаторов воспаления и протеаз [6].

Некоторые авторы предполагают, что патогенетические процессы при ОА сначала развиваются в синовиальной жидкости: наблюдается постепенное увеличение концентрации медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, оксид азота (NO), простагландины (ПГ) и свободные радикалы [7]. Оксид азота и свободные радикалы взаимодействуют непосредственно с молекулой гиалуронана. Это приводит к разрушению и деполимеризации, сопровождающейся снижением молекулярной массы и сокращением времени полураспада молекулы. Кроме того, ИЛ-1 и ПГ усиливают проницаемость синовиальной оболочки. Как следствие, увеличивается объем внеклеточной жидкости. Повышение проницаемости си-



новиальной оболочки в свою очередь способствует снижению концентрации гиалуронана [8].

Результатом описанных выше процессов является нарушение смазочных и вязко-эластических свойств синовиальной жидкости и ее способности к фильтрации. Синовиальная оболочка становится доступной для медиаторов воспаления, что усиливает проявления синовита. Восприимчивость хрящевой ткани к медиаторам катаболизма повышается. Последние запускают каскад реакций: ИЛ-1 стимулирует продукцию хондроцитами медиаторов воспаления (в частности, ПГ) и металлопротеиназ, коллагеназы, желатиназы и стромелизина разрушают коллаген и протеогликаны, способствуя созданию внутрисуставных фрагментов. Данные фрагменты стимулируют хемотаксис лейкоцитов, при этом NO вызывает разрушение хондроцитов. Концентрация лимфоцитов в суставе постепенно возрастает, они начинают усиленно продуцировать воспалительные цитокины [8, 9]. Согласно результатам последних исследований, в синовиальной оболочке суставов, пораженных ОА, уровень ИЛ-17 повышен, что обычно наблюдается при воспалительных артритах – псориатическом и ревматоидном [10].

Подходы к терапии

Согласно современным подходам к терапии, пациенты с ОА прежде всего должны осознать свое состояние и уметь им управлять. Это предполагает изменение образа жизни и выполнение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов. Терапия должна быть направлена на уменьшение болевого синдрома, улучшение функционального состояния суставов и качества жизни больных, предотвращение разрушения суставного хряща, деформации суставов и инвалидизации. У больных ОА также следует контролировать развитие побочных эффектов на фоне проводимого лечения и обострений сопутствующих патологий.

Исходя из современных представлений о патогенезе ОА, основным принципом лечения является восстановление нормальной функции сустава и его морфологических повреждений. Это может быть достигнуто активацией анаболических и подавлением катаболических процессов в хрящевой ткани. Поэтому лечение должно быть комплексным и включать немедикаментозные (ограничение нагрузки, использование дополнительной опоры, снижение массы тела, увеличение силы мышц, стабилизирующих пораженный сустав, коррекция ортопедических нарушений), физиотерапевтические и медикаментозные методы. Среди медикаментозных методов лечения особое место отводится анальгетикам и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [11, 12].

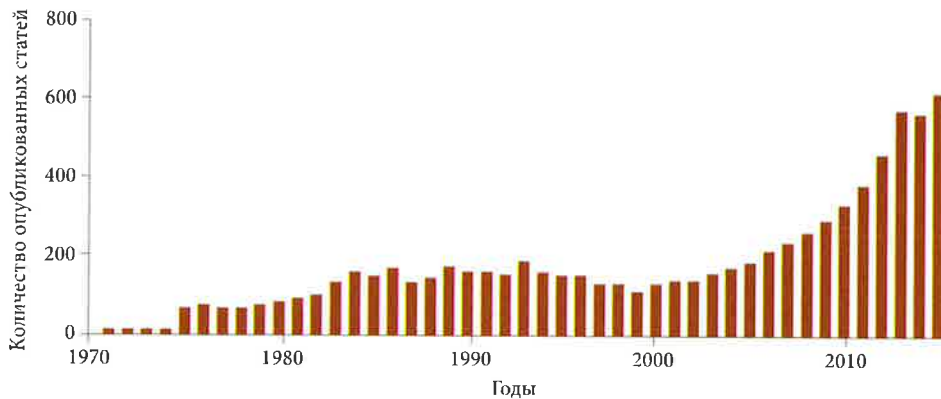
С начала 1980-х гг. в клинической практике применяются глюкозамин, хондроитин и гиалуроновая кислота (ГК). В настоящее время их эффективность доказана в десятках рандомизированных контролируемых исследований. Поэтому данные препараты входят в перечень терапевтических агентов, рекомендуемых для лечения ОА экспертами Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), OARSI, Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis – ESCEO), а также Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), с высоким уровнем доказательности [13–16].

Стоит отметить, что важным отличием препаратов ГК от других хондропротекторов является метод введения – непосредственно в пораженный сустав. Считается, что при локальном введении вся доза препарата попадает в сустав и сохраняется некоторое время в его полости. Благодаря этому обеспечивается максимальное воздействие на пораженные структуры сустава. В то же время при сис-

темном введении (в основном пероральном) хондроитина и глюкозамина наблюдается равномерное распределение препарата по всей соединительной ткани с крайне малым адресным фармакологическим воздействием. По мнению ряда авторов, при ОА целесообразен дифференцированный подход к назначению хондропротективных препаратов – в зависимости от количества пораженных суставов. При локальных формах (например, гонартрозе) оправданно введение препаратов ГК, при полиостеоартрите – системный прием хондроитина и глюкозамина. В настоящий момент времени остается неясным вопрос, имеет ли какое-либо преимущество комбинированное применение препаратов ГК и других хондропротекторов.

В отношении немедикаментозных методов лечения эксперты отмечают, что модификация образа жизни, особенно выполнение физических упражнений и снижение массы тела, является основным компонентом терапии ОА. Так, избыточная масса тела признана фактором риска развития ОА [17, 18]. Кроме того, получены данные о краткосрочных положительных эффектах медикаментозной терапии в отношении снижения боли и улучшения функций суставов. При этом сочетание медикаментозных методов с выполнением программ домашних упражнений обуславливает долгосрочный лечебный эффект. Пациентам с ОА рекомендуется избегать перегрузок и травм пораженного сустава, а также проводить корректирующие процедуры при плохой осанке [19].

Положительный эффект уменьшения массы тела вследствие регулярных физических упражнений и диеты или хирургического вмешательства заключается не только в облегчении симптомов ОА, замедлении потери хряща в суставах, подвергающихся нагрузке [20], но и в снижении уровня воспалительных цитокинов и адипокинов, которые могут участвовать в деградациии хряща [21].



Результаты поиска публикаций в базе данных PubMed (поисковый запрос: platelet-rich plasma, дата запроса – 10 февраля 2016 г., источник – Berger D. Interventional Orthopedics Foundation)

Обогащенная тромбоцитами плазма

История вопроса

Обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) представляет собой часть плазменной фракции аутологичной крови с концентрацией тромбоцитов выше базовой линии. ОТП-терапия начала широко использоваться в регенеративной медицине и других медицинских областях после сообщений о ее клинической эффективности в 1980-х и 1990-х гг. [22]. D.R. Knighton и соавт. провели серию работ и одними из первых описали использование «локально действующих факторов роста, полученных из тромбоцитов человека и применяемых местно». Ученые подчеркнули их перспективность для стимулирования регенерации тканей, особенно для лечения хронических ран. Для получения ОТП исследователи использовали лабораторные пробирки без какого-либо полимерного сепарирующего геля [23, 24]. В дальнейшем в исследованиях в области кардиохирургии было продемонстрировано, что ОТП является эффективным аутологичным источником переливаемой плазмы для устранения хирургической кровопотери и гематологических нарушений при сердечно-легочном шунтировании [25]. После этих сообщений были инициированы исследования в других

областях медицины. В частности, E. Anitua и соавт. изучали возможность применения ОТП в стоматологии [26], R.E. Marx и соавт. проанализировали ее влияние на скорость созревания и плотность костной ткани при реконструкции дефектов непрерывности нижней челюсти с использованием костного трансплантата [27]. Добавление ОТП к трансплантатам ускоряло формирование костной ткани. Позднее ОТП начали применять в других областях медицины: спортивной медицине, ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии, эстетической медицине, челюстно-лицевой и пластической хирургии, офтальмологии. Относительно низкая стоимость и простота использования способствовали быстрому внедрению ОТП в медицинскую практику [28]. В настоящее время для получения ОТП применяют разные технологии, в том числе центрифугирование пробирок небольших объемов и более крупные устройства для афереза [29]. Способ получения ОТП значительно упростился также благодаря появлению и развитию коммерческих медицинских изделий для получения таковой. Перечисленные технологические улучшения позволили применять ОТП не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях. ОТП теперь можно безопасно получать за 15–30 минут [30].

J. Fitzpatrick и соавт. (2017) разделили препараты ОТП на два типа. Основой для препаратов первого типа является плазма, второго – лейкоцитарные пленки. Для получения первых производится центрифугирование, а также исключение эритроцитов и лейкоцитов [31]. Возрастание интереса к использованию ОТП подтверждается тем, что за последние годы данный метод лечения стал предметом многих публикаций (рис.). На данный момент проводится почти сто клинических исследований ОТП-терапии, в большинстве из которых она применяется при патологиях опорно-двигательного аппарата (ClinicalTrials.gov). Сегодня ОТП в инъекционной форме активно применяется в ортопедии, косметологии, челюстно-лицевой хирургии, сердечно-сосудистой хирургии и урологии.

Патофизиологическое обоснование применения

Целесообразность применения ОТП при ОА базируется на способности тромбоцитов обеспечивать и высвобождать из своих альфа-гранул необходимые факторы роста и цитокины в объеме, превышающем физиологический. Это обеспечивает регенеративные стимулы, которые ускоряют рост и восстановление тканей [22]. Известно, что тромбоциты содержат много хемокинов и факторов роста, которые могут инициировать регенерацию тканей. К последним, в частности, относятся факторы роста тромбоцитов альфа и бета, трансформирующий фактор роста бета, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста эпидермиса, фактор роста фибробластов, фактор роста соединительной ткани и инсулиноподобный фактор роста 1. Важно отметить, что ОТП также включает белки плазмы, которые действуют как молекулы адгезии клеток, – фибрин, фибронектин и витронектин [32, 33]. Факторы роста, выделяемые тромбоцитами, могут стимулировать



восстановление поврежденного хряща, оказывать протективный эффект и обеспечивать смазку суставов путем регулирования синтеза эндогенной ГК. Данные вещества влияют на мезенхимальные стволовые клетки суставных тканей, такие как синовиум или жировые тела Гоффа, хондроциты, остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпидермальные клетки. Воздействие цитокинов стимулирует прямую клеточную пролиферацию, образование матриц и остеоидов, синтез коллагена, а также предотвращает апоптоз хондроцитов. Таким образом обеспечивается восстановление и регенерация тканей [34–36].

Белковые компоненты ОТП при активации образуют временный фибрин, который может связывать несколько белков плазмы, включая витронектин, фибронектин, фактор Виллебранда и тромбоспондин. Фибронектин известен как основной фактор сыворотки крови человека, способствующий созданию субхондральных клеток-предшественников [20]. Агрегаты тромбоцитов вместе с волокнами фибрина формируют трехмерный каркас, который становится резервуаром факторов роста, оказывающих положительное воздействие на клетки и стимулирующих клеточную адгезию, миграцию и пролиферацию. Эти свойства фибриновой матрицы ОТП активно используются в челюстно-лицевой хирургии при восстановлении ран на фоне хронического воспаления. Каркас ОТП может имитировать начальную стадию заживления раневых дефектов и восстановления ткани, которая не может быть самостоятельно инициирована в суставном хряще, так как он состоит из постмитотических клеток, неспособных к размножению [28, 29].

Установлено, что из тромбоцитов могут высвобождаться многочисленные противовоспалительные цитокины, включая антагонисты рецепторов интерлейкина (ИЛ) 1, рецепторы растворимого фак-

тора некроза опухоли (ФНО) 1 и 2, ИЛ-4, -10, -13 и интерферон гамма [28]. Показано, что агонисты рецептора ИЛ-1 блокируют рецепторы ИЛ-1 и их биологическую активность. Передача сигнала ФНО-альфа прекращается, когда рецепторы растворимого ФНО-1 и -2 связываются со свободным ФНО-альфа. ИЛ-4, -10 и -13 могут действовать как при увеличении продукции агонистов рецепторов ИЛ-1, так и при снижении продукции простагландина E2, индуцированной ФНО-альфа. Производство ИЛ-18 индуцируется интерфероном гамма, что приводит к ингибированию ИЛ-18.

Следует добавить, что тромбоциты также могут секретировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1-альфа, -1-бета, -6, -8, -17 и -18, а также ФНО-альфа, однако их концентрации значительно ниже, чем концентрации противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, действие ОТП в большей степени связано с противовоспалительными стимулами, что подтверждает потенциальную роль ОТП в подавлении воспаления, защите хряща и уменьшении боли при ОА [37, 38].

В совокупности введенная интраартикулярно ОТП может влиять на катаболизм суставной ткани, модулировать воспалительную реакцию, индуцировать миграцию и пролиферацию клеток, а также регулировать ангиогенез и клеточную дифференциацию.

Исследование эффективности

Эффективность ОТП и ГК сравнивалась в многочисленных исследованиях. В большинстве из них продемонстрировано преимущество ОТП. Ряд исследований был посвящен сравнению эффективности комбинированной терапии ОТП и ГК и монотерапии ГК.

Так, в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном S.A. Raieissadat и соавт. (2015), оценивался долгосрочный эффект внутрисуставного введения ОТП и ГК на клинические исходы ОА и качество жизни больных. В исследовании приняли участие

160 пациентов с ОА коленного сустава первой – четвертой степени по классификации Kellgren – Lawrence. В группе ОТП (n=87) проведено две внутрисуставные инъекции с перерывом четыре недели, в группе ГК (n=73) – три инъекции с аналогичным интервалом. Данные по обеим группам были проанализированы проспективно. Состояние больных оценивалось исходно и по окончании лечения с помощью индекса выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) и опросника для оценки качества жизни (Short Form 36 – SF-36). Через 12 месяцев в обеих группах значительно улучшились показатели WOMAC и наблюдалось уменьшение болевого синдрома, при этом результаты в группе ОТП превосходили результаты в группе ГК (p<0,001) [39].

E. Montañez-Heredia и соавт. (2016) получили аналогичные результаты при проведении двойного слепого рандомизированного клинического исследования с участием 55 пациентов с ОА. Одним из них была назначена терапия ОТП, другим – ГК. В двух группах было зафиксировано снижение боли через шесть месяцев. При этом показатели, характеризующие болевой синдром, в группе ОТП улучшились не менее чем на 50% от исходных [40].

E.A. Sundman и соавт. (2014) проанализировали состояние синовиальной жидкости и хрящевой ткани у пациентов, подвергшихся тотальной артропластике коленного сустава с помощью культивирования на средах с ОТП или ГК. Ученые доказали, что ОТП может стимулировать эндогенную продукцию ГК и уменьшать катаболизм хряща. Лечение как ОТП, так и ГК приводило к снижению катаболизма хряща, при этом терапия ОТП была ассоциирована со значительным уменьшением экспрессии матричной металлопротеиназы 13, увеличением экспрессии гиалуронан-синтазы 2 в синовиоцитах и синтетической активнос-

ти. Было также продемонстрировано, что ОТП и ГК с одинаковой эффективностью подавляли медиаторы воспаления и экспрессию их генов в синовиоцитах и хрящевой ткани [41].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе L. Shen и соавт. (2017), включавшем 14 рандомизированных клинических исследований и в общей сложности 1423 участника, оценивался временный эффект ОТП на выраженность боли и функцию коленного сустава. Контрольная группа получала физиологический раствор как плацебо, ГК, озон и глюкокортикостероиды. Инъекции ОТП у пациентов с ОА коленного сустава способствовали значительному уменьшению общей оценки по WOMAC, боли по WOMAC и улучшению функционального состояния сустава через три, шесть и 12 месяцев наблюдения ($p=0,02$, $0,004$, $<0,001$ соответственно). Тем не менее применение ОТП было связано с незначительным увеличением риска развития побочных реакций [42].

Еще в одном систематическом обзоре и метаанализе, проведенных W. Kanchanatawan и соавт. (2016), сравнивали влияние терапии ОТП, ГК или плацебо не только на клинические проявления ОА коленного сустава (оценивали по WOMAC и LISON (Lequesne Index Severity Osteoarthritis Hip)), но и на частоту побочных эффектов. Инъекции ОТП по сравнению с ГК и плацебо значительно улучшали функцию суставов, не приводя к статистически значимому увеличению частоты нежелательных явлений [43].

A. Gobbi и соавт. (2015) инициировали проспективное рандомизированное клиническое исследование для оценки эффектов инъекций ОТП в коленный сустав у пациентов с ОА на ранних стадиях и определения влияния циклического применения препарата на конечный результат. В исследовании участвовали 93 пациента (119 коленных суставов). Последующий период наблюдения составил не менее двух

лет. Курс лечения предполагал три инъекции с интервалом один месяц с и без повторения через год. Согласно результатам исследования, отмечалось значительное улучшение всех показателей относительно исходных ($p < 0,001$). Через 12 месяцев в обеих группах зафиксировано аналогичное и значимое улучшение. Однако через 18 месяцев между группами было отмечено значительное различие по всем показателям, за исключением значений шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава (Knee injury Osteoarthritis Outcome Score – KOOS) и шкалы Тегнера. Лучшая динамика наблюдалась у пациентов, которым был проведен второй курс лечения ($p < 0,001$). Через два года в обеих группах показатели снизились, но оставались выше исходных [2].

G. Filardo и соавт. (2011) сравнивали эффективность двух схем лечения ОТП: с однократным и двукратным внутрисуставным введением. В исследовании с участием 144 пациентов с ОА продемонстрировано значительное улучшение в обеих группах, особенно у пациентов более молодого возраста [44]. В другом сравнительном исследовании эффективности ОТП и ГК у 150 пациентов, проведенном E. Kop и соавт. (2010), установлено, что показатели по шкале оценки коленного сустава (International Knee Documentation Committee – IKDC) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в обеих группах улучшились через два и шесть месяцев. Однако ОТП-терапия оказалась эффективнее [45].

В работе S.J. Jang и соавт. (2013) проанализирован диапазон повреждений хряща и дегенерации пателлофemorального сустава при дегенеративном ОА, а также оценена длительность положительных эффектов ОТП. 65 пациентов проспективно наблюдали через один, три, шесть, девять и 12 месяцев после процедуры. В качестве диагностических методов использовали ВАШ и IKDC. Через шесть месяцев

после инъекции показатели ВАШ в среднем снизились с 7,4 до 4,2, однако через год после процедуры опять увеличились до 5,0. Значения IKDC также имели статистическую значимость ($p < 0,05$). Был сделан вывод, что внутрисуставная инъекция ОТП может использоваться для лечения раннего ОА, однако у пациентов пожилого возраста и при наличии дегенеративных процессов ее терапевтический потенциал снижается [46].

Терапия, улучшающая вязкоэластические свойства синовиальной жидкости сустава (вискосупплементация – от англ. viscosupplementation), при помощи препаратов ГК одобрена экспертами OARSI для лечения слабовыраженного ОА коленного сустава. Следует учитывать, что по сравнению с ГК эффект ОТП при лечении ОА коленного сустава более отсроченный, однако он превосходит таковой ГК. Считается, что как ГК, так и ОТП способствуют регенерации клеток хрящевой ткани, хотя они воздействуют через разные механизмы. Поэтому совместное использование ОТП и ГК может дать аддитивный положительный эффект, если оба продукта вводят в коленный сустав. Так, в исследовании E.A. Sundman и соавт. (2014) было показано, что как ОТП, так и ГК оказывали противовоспалительное действие, но двумя разными способами. Они уменьшали продукцию ФНО-альфа, что приводило к снижению концентрации ИЛ-6. Лечение ОТП привело к значительному уменьшению экспрессии матричной металлопротеиназы 13 и увеличению экспрессии гиалуронан-синтазы 2 в синовиоцитах, что стимулировало синтетическую активность хряща. Однако на фоне применения ГК таких результатов получено не было [41]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании, проведенном D. Dallari и соавт. (2016), включавшем 111 пациентов с ОА тазобедренного сустава, больные случайным образом



были распределены на три группы терапии: три еженедельные инъекции либо ОТП (44 пациента), либо ОТП + ГК (31 пациент), либо ГК (36 пациентов). Состояние больных оценивали по ВАШ, шкале Харриса (Harris Hip Score – HHS) и WOMAC через два, шесть и 12 месяцев после лечения. Результаты показали, что внутрисуставные инъекции ОТП привели к значительному клини-

ческому улучшению у пациентов с ОА тазобедренного сустава без соответствующих побочных эффектов. Напротив, авторы отметили, что добавление ОТП к ГК не приводило к значительному регрессу симптомов [47].

ОТП и ГК широко используются для улучшения смазочных свойств суставов. Они являются модуляторами воспаления и средствами, изменяющими ка-

таболическую микросреду. Их действие нацелено не только на купирование клинических симптомов ОА, но и замедление его прогрессирования. Эффективность комбинации «ОТП + ГК» при ОА должна быть дополнительно подтверждена в более крупных исследованиях для лучшего понимания аддитивных молекулярных механизмов и долгосрочных клинических эффектов.

Литература

1. Abrams G.D., Frank R.M., Fortier L.A., Cole B.J. Platelet-rich plasma for articular cartilage repair // *Sports Med. Arthrosc. Rev.* 2013. Vol. 21. № 4. P. 213–219.
2. Gobbi A., Lad D., Karnatzikos G. The effects of repeated intra-articular PRP injections on clinical outcomes of early osteoarthritis of the knee // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2015. Vol. 23. № 8. P. 2170–2177.
3. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23. № 8. P. 1233–1241.
4. Hardingham T. Proteoglycans: their structure, interactions and molecular organization in cartilage // *Biochem. Soc. Trans.* 1981. Vol. 9. № 6. P. 489–497.
5. Hardingham T.E., Muir H. The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans // *Biochim. Biophys. Acta.* 1972. Vol. 279. № 2. P. 401–405.
6. Arden N., Reginster J.-Y., Roemer F. et al. Atlas of Osteoarthritis. Tauporley: Springer Healthcare Ltd., 2014.
7. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J., Howell D.S. et al. Collagenase and collagenolytic activity in human osteoarthritic cartilage // *Arthritis Rheum.* 1983. Vol. 26. № 1. P. 63–68.
8. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D. et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011. Vol. 7. № 1. P. 33–42.
9. Mobasheri A., Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016. Vol. 59. № 5–6. P. 333–339.
10. Van Baarsen L.G., Lebre M.C., van der Coelen D. et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16. № 4. P. 426.
11. Ausiello J.C., Stafford R.S. Trends in medication use for osteoarthritis treatment // *J. Rheumatol.* 2002. Vol. 29. № 5. P. 999–1005.
12. Hunter D.-J., Lo G.H. The management of osteoarthritis: an overview and call to appropriate conservative treatment // *Med. Clin. North Am.* 2009. Vol. 93. № 1. P. 127–143.
13. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
14. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64. № 4. P. 465–474.
15. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
16. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
17. Perrot S., Poiraudreau S., Kabir M. et al. Active or passive pain coping strategies in hip and knee osteoarthritis? Results of a national survey of 4,719 patients in a primary care setting // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 11. P. 1555–1562.
18. Roddy E., Doherty M. Changing life-styles and osteoarthritis: what is the evidence? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006. Vol. 20. № 1. P. 81–97.
19. Lozada C.J., Culpepper Pace S.S. Osteoarthritis: Practice Essentials, Background, Anatomy [Электронный ресурс] // *emedicine.medscape.com/article/330487-overview#a6.*
20. Anandacoomarasamy A., Leibman S., Smith G. et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 1. P. 26–32.
21. Messier S.P. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2008. Vol. 34. № 3. P. 713–729.
22. Wu Y.N., Wu C.C., Sheu M.T. et al. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2016. Vol. 10. № 10. P. E294–E304.
23. Knighton D.R., Hunt T.K., Thakral K.K., Goodson W.H. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis // *Ann. Surg.* 1982. Vol. 196. № 4. P. 379–388.
24. Knighton D.R., Ciresi K.F., Fiegel V.D. et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment