



Научная статья
УДК 616.728.3-007.248-08
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-1669>

Внутрикостное введение аутологичных концентрата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении остеоартрита коленного сустава

Д.А. Маланин¹, В.Д. Сикилинда², А.И. Горбатенко², М.В. Демещенко¹,
И.А. Сучилин¹, В.В. Кондрашенко¹, Н.О. Костяная⁵

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
г. Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия

³ ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Целью исследования являлось сравнение эффективности вводимых внутрикостно аутологичных концентрата костного мозга (ККМ) и обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) при лечении пациентов с ОА коленного сустава II–III стадий. **Материал и методы.** В многоцентровом рандомизированном исследовании приняли участие 40 пациентов (27 женщин, 13 мужчин, средний возраст $67 \pm 7,8$ лет, индекс массы тела $32,7 \pm 4,8$, продолжительность заболевания $17,3 \pm 3,7$ мес.) с ОА коленного сустава II–III стадий по классификации Kellgren–Lawrence (K-L). Пациентам основной группы (группа ККМ) ($n = 19$) выполняли однократную внутрикостную инъекцию ККМ, в группе сравнения (группа ОТП) ($n = 21$) — инъекцию ОТП. Результаты оценивали через 1, 3, 6, 12 мес. с использованием шкалы вербальной оценки удовлетворенности пациентов (ШВОУ), ВАШ, шкал Лекена и WOMAC. **Результаты.** Сравнение результатов в группах по ШВОУ показало, что в более ранние сроки (3 и 6 мес.) предпочтения пациентов оказывались в пользу лечения ККМ (65% и 55% положительных отзывов) перед ОТП (55% и 45% положительных отзывов), тогда как через 12 мес. различия были незначительными. Анализ показателей ВАШ у пациентов обеих групп указал на более выраженное снижение выраженности болевого синдрома после внутрикостного введения ККМ. Анализ показателей шкалы Лекена свидетельствовал в пользу ККМ на протяжении всего периода наблюдения, различия были наиболее выраженными в первые 3 мес. наблюдения. Соотношение значений индекса WOMAC в обеих группах пациентов свидетельствовало о статистически значимых различиях, сохраняющихся во всех сроках наблюдения, увеличение показателей происходило в меньшей степени после введения ККМ по сравнению с ОТП. **Заключение.** Однократное внутрикостное введение ККМ имеет преимущество перед аналогичным введением ОТП по показателям боли, функции коленного сустава и физической активности пациентов на всех сроках наблюдения. Оба метода лечения являются в равной мере безопасными.

Ключевые слова: концентрат костного мозга, обогащенная тромбоцитами плазма, остеоартрит коленного сустава.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Маланин Д.А., Сикилинда В.Д., Горбатенко А.И., Демещенко М.В., Сучилин И.А., Кондрашенко В.В., Костяная Н.О. Внутрикостное введение аутологичных концентрата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении остеоартрита коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(4):69-81. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1669>.

Cite as: Malanin D.A., Sikilinda V.D., Gorbatenko A.I., Demeshchenko M.V., Suchilin I.A., Kondrashenko V.V., Kostyanaya N.O. [Intraosseous Injection of Autologous Bone Marrow Aspirate Concentrate and Platelet-Rich Plasma for Treatment of Knee Osteoarthritis]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(4):69-81. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1669>.

✉ Демещенко Максим Васильевич / Maksim V. Demeshchenko; e-mail: maximus275@yandex.ru

Рукопись получена: 21.06.2021. Рукопись одобрена: 10.11.2021. Статья опубликована: 17.12.2021.
Submitted: 21.06.2021. Accepted: 10.11.2021. Published: 17.12.2021.

© Маланин Д.А., Сикилинда В.Д., Горбатенко А.И., Демещенко М.В., Сучилин И.А., Кондрашенко В.В., Костяная Н.О., 2021
© Malanin D.A., Sikilinda V.D., Gorbatenko A.I., Demeshchenko M.V., Suchilin I.A., Kondrashenko V.V., Kostyanaya N.O., 2021



Intraosseous Injection of Autologous Bone Marrow Aspirate Concentrate and Platelet-Rich Plasma for Treatment of Knee Osteoarthritis

Dmitriy A. Malanin¹, Vladimir D. Sikilinda², Andrei I. Gorbatenko², Maksim V. Demeshchenko¹, Il'ya A. Suchilin¹, Vladimir V. Kondrashenko¹, Nataliya O. Kostyanaya³

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³ Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The aim of the study was to determine the effectiveness of autologous bone marrow aspirate concentrate (BMAC) and platelet-rich plasma (PRP) intraosseous injection in the treatment of patients with knee OA stages II-III. **Materials and Methods.** The multicenter randomized study involved 40 patients (27 women, 13 men, average age 67.0±7.8 years, BMI 32.7±4.8, duration of disease 17.3±3.7 months) with knee OA of stages II-III according to the Kellgren-Lawrence (K-L) classification. Patients of the main (BMAC group) group (n = 19) underwent a single intraosseous injection of BMAC, in the comparison group (n = 21) – a PRP injection (PRP group). The results were evaluated after 1, 3, 6, 12 months with the verbal rating scale (VRS), VAS, Leken and WOMAC scales. **Results.** Comparison of the results in the groups on the VRS showed that at an earlier time (3 and 6 months), the preferences of patients were in favor of the treatment of BMAC (65% and 55% positive reviews) before PRP (55% and 45% positive reviews), whereas after 12 months the differences were insignificant. Analysis of VAS indicators in patients of both groups indicated a more pronounced decrease in the severity of pain syndrome after BMAC intraosseous injection. The analysis of the Leken scale indicators showed in favor of BMAC throughout the entire observation period, the differences were most pronounced in the first 3 months of observation. The ratio of the values of the WOMAC index in both patients groups indicated statistically significant differences that persisted in all periods of follow-up, the increase in indicators occurred to a lesser extent after the introduction of BMAC compared with PRP. **Conclusion.** A single intraosseous BMAC injection has an advantage over a similar PRP injection in terms of pain, knee function and physical activity of patients at all follow-up periods. Both methods of treatment are equally safe.

Keywords: bone marrow aspirate concentrate, platelet-rich plasma, knee osteoarthritis.

Funding: state budgetary funding.

Competing interests: the authors declare that there are no competing interests.

Введение

В современной медицине остается актуальной теория развития патологических изменений в субхондральной кости под влиянием хронической травматизации переносящих нагрузку эпифизарных отделов сустава. Процесс усугубляется нарушением внутрикостного метаболизма и сопровождается возникновением множественных микропереломов с последующей локальной ишемией губчатой кости и костного мозга, ограничением проницаемости для биологически активных веществ и метаболитов разграничительной зоны между суставным хрящом и субхондральной костью [1, 2, 3, 4]. Ее патологическое ремоделирование сопровождается возникновением характерных МРТ-симптомов, так называемых зон отека костного мозга — областей активного костного метаболизма с повышенной экспрессией цитокинов и ангиогенных факторов, своеобразных предикторов быстрого прогрессирования заболевания [4, 5, 6].

Естественное развитие этих изменений в субхондральной кости приводит к очаговому замещению костного мозга фиброзной тканью, кистообразованию, утрате суставного хряща, расположенного над зоной отека костного мозга [7, 8, 9].

Биологические эффекты, отмеченные в экспериментальных исследованиях по применению аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) и концентрата костного мозга (ККМ), оказались весьма привлекательными для клинических целей. Стимуляция неоангиогенеза, метаболизма, регенерации субхондральной кости и суставного хряща, противовоспалительное и антиапоптотическое действия перекликаются с патогенетическими механизмами развития ОА [8, 10, 11].

Накопленные к настоящему времени знания об эффективности ОТП при лечении ОА еще далеки от исчерпывающих. Тем не менее, по отдельным позициям, таким как лечение ОА коленного сустава, мы можем судить уже более определен-

но [8, 12, 13, 14]. Напротив, лечебный потенциал аспиринов костного мозга, полученных из разных анатомических отделов и концентрированных посредством центрифугирования, остается в целом туманным, не говоря уже об изучении в сравнительном аспекте.

Целью исследования являлось сравнение эффективности вводимых внутрикостно аутологичных ККМ и ОТП при лечении пациентов с ОА коленного сустава II–III стадий.

Материал и методы

Дизайн исследования

В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном с 2016 по 2021 г., приняли участие 40 пациентов с ОА коленного сустава: 27 женщин, 13 мужчин, средний возраст $67,0 \pm 7,8$ лет, индекс массы тела — $32,7 \pm 4,8$, продолжительность заболевания — $17,3 \pm 3,7$ мес. Одностороннее ($n = 24$) и двустороннее ($n = 16$) поражение коленных суставов с преимущественной локализацией в области внутренних отделов (варус-гонтроз) устанавливали на основании жалоб, анамнеза и данных лучевых методов исследования (рентгенография, МРТ).

Критериями включения в исследование являлись:

- первичный ОА коленного сустава II–III стадий по классификации Kellgren – Lawrence (K-L);
- наличие перегрузочного отека костного мозга в области внутреннего мыщелка бедренной или/и большеберцовой кости,
- болевой синдром не менее 6 баллов по шкале ВАШ;
- недостаточная эффективность проведенного ранее консервативного лечения.

Критерии исключения:

- пациенты моложе 45 лет;
- пациенты с заболеваниями крови, вирусным гепатитом В и С, ВИЧ-инфекцией, с сопутствующими хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации и онкологическими заболеваниями;

- наличие воспалительного процесса в области коленного сустава;
- пероральный прием кортикостероидов или иммуносупрессивных препаратов ранее 6 нед. до обследования;
- проведение артроскопии ранее 6 мес. до обследования;
- применение ОТП или препарата гиалуроновой кислоты ранее 90 дней до первичного скрининга.

Критериям включения удовлетворяли пациенты обеих клинических групп, которые были сравнимы между собой по представительству, основным клинико-морфологическим показателям, в том числе продолжительности и проявлениям заболевания, и отличались лишь методикой лечения ОА (табл. 1).

Пациентам основной группы (группы ККМ) ($n = 19$) выполняли однократную внутрикостную инъекцию ККМ в зоне отека костного мозга, в группе сравнения ($n = 21$) проводили аналогичную процедуру, но с использованием ОТП (группа ОТП). Зону перегрузочного отека костного мозга и его локализацию предварительно определяли по данным МРТ, транспонируя их на флюороскопические изображения, полученные во время манипуляций. Перегрузочный отек костного мозга отличали от асептического некроза по изменению сигнала от кости, который характеризовался низкой интенсивностью на T1-взвешенных изображениях и высокой интенсивностью на T2-взвешенных и коротких режимах. Напротив, патогномичным признаком асептического некроза являлась линия низкой интенсивности сигнала по периферии очага инфаркта с яркой внутренней линией вдоль поверхности инфаркта на T1- и T2-взвешенных изображениях. Очаги асептического некроза располагались преимущественно в субхондральной зоне заднебедренного отдела мыщелков бедренной и (или) большеберцовой костей (рис. 1, 2).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа ККМ	Группа ОТП
Пол		
мужчины	6	7
женщины	13	14
Возраст, лет	$67,0 \pm 8,1$	$67,0 \pm 6,8$
ИМТ	$32,7 \pm 3,9$	$32,7 \pm 4,4$
Одно/двусторонний ОА	12/7	12/9
Длительность заболевания, мес.	$17,0 \pm 2,5$	$17,0 \pm 4,2$
Стадия по Kellgren – Lawrence		
II	8	10
III	11	11

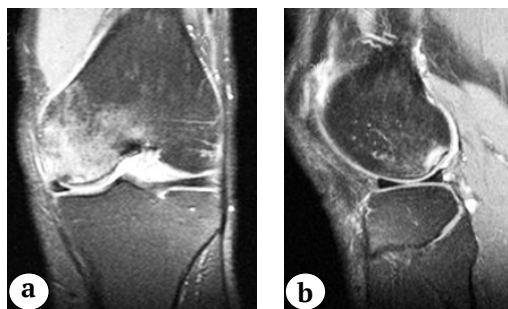


Рис. 1. МРТ-картина зоны асептического некроза задне-внутричленного отдела мыщелка бедренной кости в режиме T1:

a – коронарный срез; b – сагиттальный срез

Fig. 1. MRI picture of the aseptic necrosis zone of the femoral condyle intero-posterior compartment in T1 mode:

a – coronary section; b – sagittal section

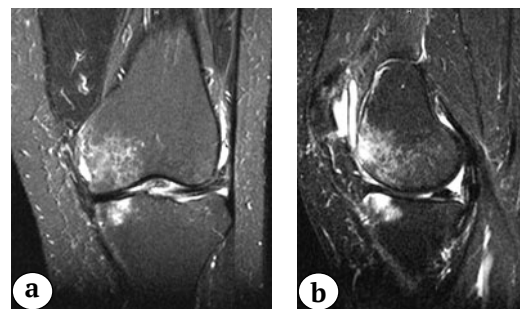


Рис. 2. Зона перегрузочного отека мыщелков бедренной и большеберцовой костей в режиме T1: a – коронарный срез; b – сагиттальный срез

Fig. 2. Zone of overload edema of the femoral and tibial condyles in T1 mode:

a – coronary section; b – sagittal section

Техника вмешательства

Приготовление и введение ОТП выполняли в условиях перевязочной. ОТП получали с использованием специального контейнера “YCELLBIO PRP” (Корея). Из локтевой вены пациента забирали 13 мл крови, которую в контейнере смешивали с 2 мл раствора цитрата декстрозы. Контейнер помещали в центрифугу “RotoFix 32” (Hettich, Германия) с соответствующим противовесом.

Первое центрифугирование со скоростью 3200 об/мин продолжали в течение 4 мин. Затем с помощью поворотного колпачка на контейнере устанавливали уровень гематокритного слоя ниже его горловины (рис. 3а). В результате второго центрифугирования со скоростью 3400 об/мин в течение 4 мин. получали 3 мл ОТП. Тромбоцитарный слой извлекали из контейнера с помощью шприца (рис. 3б).

Концентрацию тромбоцитов в получаемой ОТП рассчитывали с помощью гематологического анализатора “Erba Elite 3”, (Чехия), а ОТП кодировали согласно международной согласительной классификации PRP (platelet-rich plasma), принятой в 2020 г. [15].

Забор и получение ККМ осуществляли в условиях операционной или перевязочной с соблюдением всех мер асептики и антисептики. Для этого в положении пациента лежа на спине по внутренней поверхности проксимального метаэпифиза большеберцовой кости с использованием 5,0 мл 2% раствора лидокаина выполняли местную анестезию кожи и подлежащих мягких тканей до контакта иглы с поверхностью кости. Затем сквозь кортикальную пластинку большеберцовой кости до ощущения провала (на 30–35 мм) вращательными движениями вводили аспирационный троакар (11 G). После извлечения стилета шприцем осуществляли забор 30 мл костного мозга. С целью повышения концентрации клеток в аспирате троакар во время забора вращали вокруг своей оси и меняли глубину его расположения. Полученный таким образом костный мозг смешивали с 5 мл раствора гепарина и помещали в два контейнера.

Отделение фракции с высоким содержанием мезенхимных клеток от других составляющих элементов костного мозга осуществляли путем центрифугирования со скоростью 2400 об/мин. в течение 20 мин. После извлечения контейнеров

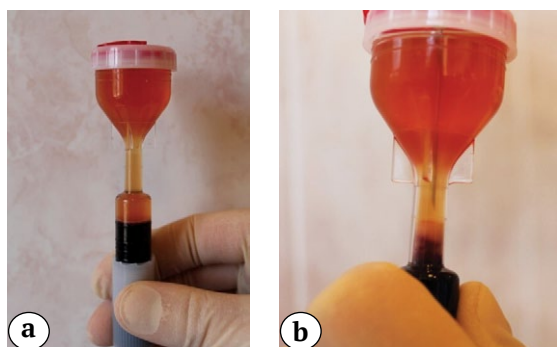


Рис. 3. Получение ОТП:

a – уровень гематокритного слоя после первого центрифугирования;

b – забор тромбоцитарного слоя

Fig. 3. PRP preparation:

a – level of the hematocrit layer after the first centrifugation;

b – platelet layer sampling

из центрифуги указанный выше слой концентрата костного мозга объемом по 1,5 мл забирали в шприц стерильной иглой в области перешейка каждого из контейнеров, как это было описано в методике получения ОТП (см. рис. 3b).

Количество мононуклеарных клеток в КKM определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием антител к CD34, CD14, CD73, CD105, CD90 [4, 10, 11].

Введение КKM или ОТП проводили в условиях операционной под флюороскопическим контролем в зону перегрузочного отека костного мозга мыщелка большеберцовой или бедренной кости с помощью инъекционной иглы (18 G). Последнюю вводили в губчатую кость на необходимую глубину после местной анестезии кожи и мягких тканей с помощью 5,0 мл 2% раствора лидокаина, используя технику вкручивающих движений или «подзаводки наручных часов». Перед введением КKM или ОТП медленно нагнетали в кость 1,0 мл указанного раствора анестетика (рис. 4).



Рис. 4. Введение КKM под флюороскопическим контролем в область перегрузочного отека костного мозга внутреннего мыщелка бедренной кости

Fig. 4. Injection of BMAC under fluoroscopic control into the area of overload edema of the bone marrow of the internal femoral condyle

Общее количество внутрикостных инъекций КKM и ОТП составило 40, из них во внутренний мыщелок бедренной кости — 23, во внутренний мыщелок большеберцовой кости — 17.

После проведения манипуляций с ОТП или КKM всем пациентам рекомендовали холодовые аппликации в течение 2–3 дней, ходьбу с тростью в течение 5–7 дней, прием анальгетиков при выраженном болевом синдроме в течение 1–2 дней.

Оценка результатов

Результаты оценивали через 1, 3, 6, 12 мес. с момента инъекции с использованием ВАШ, шкал Лекена и WOMAC. Удовлетворенность пациентов исходами лечения оценивали с помощью модернизированной шкалы вербальной оценки (ШВОУ), согласно которой результат распределялся от 0 до 3 баллов: 0 баллов — неудовлетворительно (улучшение отсутствует), 1 балл — удовлетворительно (движения в суставе улучшились, боль уменьшилась, сохраняются ограничения функции, снижающие качество жизни и физическую активность), 2 балла — хорошо (отсутствуют ограничения в по-

вседневной жизни, интенсивная нагрузка, занятия спортом вызывают боль или дискомфорт), 3 балла — отлично (полное восстановление, физическая активность и занятия спортом возможны без существенных ограничений) [16]. Объективные данные о динамике патологического процесса в коленных суставах пациентов под влиянием проведенного лечения оценивали на основании данных МРТ через 3, 6, 12 мес. после инъекции.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов математической статистики. Полученные данные обрабатывали в программе Excel 2016, Office XP (Microsoft Corp., США) с привлечением возможностей компьютерного приложения Statistica 10.0 (Statsoft, США).

Анализ параметров при нормальном распределении значений проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, оценивая степень расхождения средних арифметических M_1 и M_2 , относительно дисперсии σ_2 . Полученное значение сравнивали с табличным значением *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости $p = 0,05$. При условии, что полученное значение *t*-критерия Стьюдента было больше критического табличного, различие сравниваемых величин признавали статистически значимым.

Анализ непараметрических количественных признаков производили с помощью критерия Фридмана, который основан на ранжировании повторных измерений для каждого объекта выборки. Полученное эмпирическое значение критерия χ^2_r сравнивали по таблице для избранного уровня статистической значимости ($p = 0,05$) с критическим значением при заданной численности сопоставляемых выборок. Если соответствующее значение превосходило критическое значение (для выбранного уровня значимости и соответствующего числа степеней свободы), то нулевая гипотеза отклонялась.

Результаты

Медиана концентрации тромбоцитов в ОТП составляла $962 \pm 40 \times 10^9/\text{л}$ и находилась в рекомендуемом диапазоне показателей для данного ортобиологического продукта [8, 13, 14]. Количество лейкоцитов достигало $9,7 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$, что позволяло рассматривать используемую в нашем исследовании ОТП как плазму с невысоким содержанием указанных клеток. Плазма также содержала следы эритроцитов ($< 1 \times 10^6$ мкл), не подвергалась внешней активации и в нее не добавляли CaCl_2 . Согласно международной согласительной классификации (2020), получаемая ОТП была закодирована как N3N4-NON2-NON0 [8]. Определение клеточного

состава аспирата костного мозга после забора показало, что количество моноклеарных клеток достигало $17,4 \pm 9,6 \times 10^6/\text{мл}$. После центрифугирования их концентрация увеличивалась до $98,5 \pm 7,2 \times 10^6/\text{мл}$, что приближалось к показателям, полученным в ряде других исследований [17, 18, 19].

Конечной и промежуточных точек исследования с оценкой результатов лечения через 1, 3, 6 и 12 мес. после внутрикостной инъекции достигли все пациенты. Оценка результатов в группах КKM и ОТП в контрольные сроки представлена в таблицах 2 и 3.

Сравнение данных в группах по ШВОУ показало, что в ранние сроки (3 и 6 мес.) предпочтения пациентов оказывались в пользу лечения КKM (65% и 55% положительных отзывов) перед ОТП (55% и 45% положительных отзывов), тогда как через 12 мес. различия были не существенными.

Анализ оценки ВАШ у пациентов обеих групп на всех контрольных сроках наблюдения показал, что, несмотря на выраженный обезболивающий

эффект изучаемых методов лечения, степень выраженности болевого синдрома снижалась в большей степени после внутрикостного введения КKM, чем ОТП. Однако через 12 мес. различия не были статистически значимыми.

Отождествление динамики средних значений шкалы Лекена по отношению к исходному уровню показало статистически значимое уменьшение индекса тяжести ОА после применения обоих методов лечения. Сравнение же между исследуемыми группами пациентов свидетельствовало в пользу КKM на протяжении всего периода наблюдения, причем различия были наиболее выраженными в первые 3 мес. наблюдения.

Соотношение значений индекса WOMAC в обеих группах пациентов с исходным уровнем этого показателя свидетельствовало о статистически значимых различиях, сохраняющихся во всех контрольных сроках наблюдения. Несмотря на общую отрицательную динамику индекса WOMAC, наблюдавшуюся в обеих группах пациентов, особенно в более поздние сроки наблюдения, увеличение по-

Таблица 3

Результаты лечения пациентов группы ОТП

Шкала	Срок наблюдения					Статистическая значимость
	До лечения	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	
ШВОУ						
– отлично		1	1	0	0	
– хорошо		13	11	8	5	
– удовлетворительно		6	8	11	10	
– неудовлетворительно		1	1	3	6	
ВАШ	$5,9 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,3$	$\chi^2_r = 33,81; p < 0,01$
Индекс Лекена	$10,3 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,7$	$\chi^2_r = 39,7; p < 0,01$
WOMAC	$59,3 \pm 0,8$	$21,5 \pm 0,4$	$25,8 \pm 0,3$	$33,4 \pm 0,7$	$40,6 \pm 0,3$	$\chi^2_r = 80,95; p < 0,01$

Таблица 2

Результаты лечения пациентов группы КKM

Шкала	Срок наблюдения					Статистическая значимость
	До лечения	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	
ШВОУ						
– отлично		4	1	0	0	
– хорошо		11	11	10	6	
– удовлетворительно		4	6	7	8	
– неудовлетворительно		0	1	2	5	
ВАШ	$5,9 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,3$	$\chi^2_r = 36,04; p < 0,01$
Индекс Лекена	$10,3 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,7$	$\chi^2_r = 37,18; p < 0,01$
WOMAC	$59,3 \pm 0,8$	$21,5 \pm 0,4$	$25,8 \pm 0,3$	$33,4 \pm 0,7$	$40,6 \pm 0,3$	$\chi^2_r = 76; p < 0,01$

казателей происходило в меньшей степени после введения ККМ, нежели ОТП.

Объективной стороной уменьшения выраженности болевого синдрома после введения ККМ или ОТП являлось исчезновение или значительное сокращение размеров и уменьшение интенсивности сигнала в области ранее выявленного отека костного мозга по данным МРТ (рис. 5) [4].

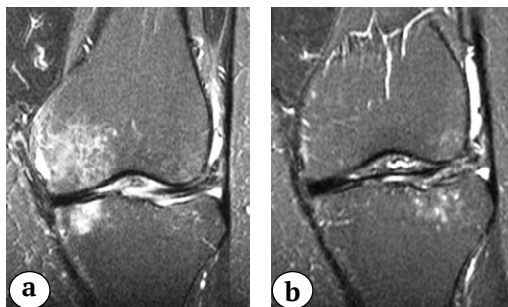


Рис. 5. Уменьшение интенсивности сигнала и размеров зоны отека костного мозга в области мыщелков бедренной и большеберцовой костей после введения ВМАС:
а — до введения; б — через 3 мес.

Fig. 5. Decrease in signal intensity and the size of the bone marrow edema zone in the area of the femoral and tibial condyles after injection of ВМАС:
а — before injection; б — after 3 months

После внутрикостного введения ККМ или ОТП у 5 (26,3%) пациентов основной группы и 4 (19,04%) пациентов группы сравнения были отмечены нежелательные явления в виде усиления болевого синдрома и отека коленного сустава, возможность возникновения которых заведомо обсуждалась накануне лечения. Указанные явления постепенно исчезали по прошествии 6–7 дней. Семи (36,8%) пациентам группы ККМ и 5 (23,8%) пациентам из группы ОТП понадобилось назначение обезболивающих препаратов в течение нескольких дней.

Обсуждение

Новые данные, полученные при изучении патогенеза ОА, современный дизайн и анализ результатов исследований с позиций доказательной медицины позволили расширить клинические рекомендации. В частности, экспертное заключение по применению ортобиологических методов было озвучено на конгрессе EULAR в 2020 г., а внутрисуставные инъекции ОТП были отнесены к эффективным средствам лечения ОА коленного сустава в качестве терапии второй линии [1, 8, 12, 13, 20, 21].

В настоящее время биологические эффекты ОТП связывают со стимуляцией клеточного метаболизма и возможностью моделирования го-

меостаза синовиальной среды сустава за счет воздействия на хронические воспалительный и дегенеративный процессы [8, 22, 23]. Факторы роста, такие как PDGF, TGF, PDEGF, VEGF, IGF-1, FGF и другие, содержащиеся в альфа-гранулах тромбоцитов, считаются основными инструментами, регулирующими биологические процессы в тканях [8, 12, 13, 14, 24].

Проявление противовоспалительных свойств ОТП достигается через различные биологические механизмы, но главным образом обусловлено регулирующим влиянием факторов роста на все три фазы воспалительного процесса посредством взаимодействия с трансмембранными рецепторами клеток и инициации внутриклеточных сигналов [1, 3, 8, 14, 21].

Не без оснований считается, что для реализации противовоспалительного действия и репаративного потенциала концентрация тромбоцитов в ОТП должна превышать нормальное содержание этих клеток в периферической крови в 4–5 раз (до 1000×10^5 мк/л), хотя на сегодняшний день со всей определенностью это сказать невозможно [17, 18, 25, 26]. Ряд рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали отсутствие корреляции между концентрацией тромбоцитов в ОТП и достигнутыми результатами [8, 23, 27].

Существенное влияние на моделирование воспалительного процесса в суставе оказывают содержащиеся в ОТП лейкоциты. При высоком их содержании катаболические процессы начинают преобладать над анаболическими в связи с резким увеличением количества провоспалительных медиаторов, что на клиническом уровне проявляется нежелательным явлением — усилением болевого синдрома и синовитом [3, 8, 23]. С другой стороны, трудно представить ОТП, которая вообще не содержит лейкоциты. Антимикробное действие лейкоцитов против большинства бактерий и их мощный противовоспалительный потенциал обеспечивают безопасность внутрисуставного или внутрикостного введения ОТП [8, 27]. И наконец, проблема получения ОТП с заданным количеством лейкоцитов еще не нашла приемлемого технического решения ввиду известных трудностей отделения находящихся в одном слое лейкоцитов от тромбоцитов без значительной потери последних [13, 14, 27].

В полученной в нашем исследовании плазме концентрация тромбоцитов и лейкоцитов составляла $962 \pm 40 \times 10^9$ /л и $9,7 \pm 1,4 \times 10^9$ /л соответственно и не превышала обсуждаемых выше спорных пороговых значений. Отсутствие экзогенной активации ОТП без «залпового» освобождения факторов роста под влиянием эндогенного коллагена также снижало риск усиления воспалительного процесса и болевого синдрома, что было особенно важно

при введении плазмы в область отека костного мозга на фоне уже имеющегося воспаления.

Как показывают экспериментальные и клинические исследования, воздействие факторов роста ОТП после внутрикостного введения ощущает на себе не только субхондральная кость, но и покрывающий ее гиалиновый хрящ, который обычно имеет наибольшие повреждения именно над зонами отека костного мозга [3, 8, 14, 23].

В своей работе Y. Kobayashi с соавторами показали, что ОТП усиливает миграцию и стимулирует хондрогенную дифференцировку присутствующих в субхондральной кости клеток-предшественников [1]. Их повышенный уровень в синовиальной жидкости, свидетельствующий о более тяжелом течении ОА, снижается после внутрикостного введения ОТП до близких к нормальным показателям [17, 26]. Наряду с этим ОТП снижает и избыточную экспрессию TGF- β , ингибируя передачу сигналов в позитивных мезенхимных стромальных клетках субхондральной кости, чем достигается ослабление дегенеративных процессов в суставном хряще [27].

Аутологичный ККМ, используемый у пациентов основной группы, относится к следующей после ОТП генерации ортобиологических продуктов и рассматривается как весьма перспективный для патогенетического лечения ОА [28, 29, 30, 31]. Содержащиеся в ККМ мезенхимные стромальные клетки (МСК) обладают более широкими по сравнению с ОТП возможностями воздействия на клеточном и молекулярном уровнях, несмотря на то что их количество составляет 0,01% от клеточной популяции и увеличивается всего до 0,1% после центрифугирования [10]. В отличие от связанного с концентрацией тромбоцитов дуализма в действии ОТП, увеличение содержания МСК в ККМ приводит к усилению терапевтического эффекта. Считается, что для его реализации необходимо увеличение концентрации МСК на величину более 0,01%, что и было достигнуто в ходе получения ККМ в нашем исследовании [2, 10, 11].

Благодаря своим регуляторным функциям, МСК способны стимулировать дифференцировку и пролиферацию окружающих клеток в остеогенном, хондрогенном или адипогенном направлениях [7, 11, 17, 30]. Паракринный эффект МСК реализуется путем секреции большого количества факторов роста, цитокинов, хемокинов, оказывающих активирующее влияние на стволовые клетки, антиапоптотическое, ангиогенное, иммуномоделирующее, антисептическое действия [32]. МСК усиливают также синтетическую активность клеток и ремоделирование матрикса [17, 19, 31]. Следует отметить, что ККМ включает и другие клетки костного мозга, в том числе тромбоциты, количество которых увеличивается в несколько

раз после центрифугирования, как и в ОТП, что обеспечивает некий синергизм действия и придает ККМ дополнительные биологические свойства, характерные для плазмы [9, 17, 30].

Обращение к современным литературным источникам в поиске ответа на вопрос об эффективности внутрикостных инъекций ОТП или ККМ при ОА коленного сустава в большинстве своем оказалось ограниченным описаниями клинических случаев. В свой систематический обзор B. Di Matteo с соавторами смогли включить только 5 публикаций, касающихся внутрикостного введения ОТП и ККМ, которые удовлетворяли нескольким несложным критериям, среди которых — выборка, состоящая не менее чем из 5 пациентов и продолжительность наблюдений не менее 6 мес. [22]. Отношение к полученным результатам в большинстве работ по данной проблеме остается осторожным вследствие разницы в терапевтических протоколах и оценке результатов лечения и даже некоторой предвзятости [27]. Тем не менее, ряд сравнительных исследований на данном этапе, безусловно, заслуживают внимания.

Внутрикостное введение ОТП одновременно с внутрисуставной инъекцией плазмы при ОА коленного сустава было впервые предложено M. Sanchez с соавторами в 2016 г. Несколько позднее авторы опубликовали данные сравнительного исследования двух групп общей численностью 60 пациентов с ОА III-IV стадии (K-L), которым ОТП с высоким содержанием лейкоцитов однократно вводили внутрисуставно или в сочетании с внутрикостным введением плазмы. Оценка результатов лечения через 6 и 12 мес. указывала на сохраняющиеся статистически значимые преимущества сочетанного способа применения ОТП при отсутствии различий в ранние сроки наблюдения [3].

Более высокие показатели восстановления функции коленного сустава и снижения интенсивности болевого синдрома были также отмечены K. Su с соавторами у 65 пациентов с ОА коленного сустава II-III стадии (K-L) после сочетанного внутрисуставного и внутрикостного введения ОТП по сравнению только с внутрисуставными инъекциями плазмы или гиалуроновой кислоты на протяжении 18 мес. наблюдения [23]. Интересно, что подобные результаты были получены и у 40% пациентов в пилотном исследовании N. Fiz с соавторами после сочетанного введения ОТП в область тазобедренного сустава при II и III стадиях заболевания [14].

Полученные результаты, разумеется, не представлялось возможным полностью экстраполировать на лечение повреждений субхондральной кости при ОА коленного сустава с помощью ККМ, однако некоторые клинические эффекты могли

оказаться вполне ожидаемыми. Так в исследовании Р. Hernigou с соавторами результаты введения в бедренную и большеберцовую кости по 20 мл ККМ, содержащего 6500/мл МСК, 30 молодым пациентам с терминальными стадиями ОА коленного сустава на фоне остеонекроза спустя 8–16 лет оказались по шкале HSS сравнимыми или незначительно лучше, чем после тотального эндопротезирования противоположного сустава. После внутрикостного введения ККМ толщина суставного хряща увеличивалась на 4,2–23,5%, а размеры очагов остонекроза уменьшались на 40% в сроки от 2 до 5 лет после манипуляций [30].

Спустя несколько лет в более представительном рандомизированном исследовании подобного дизайна, включавшем 140 пациентов в возрасте от 65 до 90 лет с ОА коленного сустава преимущественно III–IV стадий (K-L), Р. Hernigou с соавторами сообщили о 18% выполнении эндопротезирования в среднем через 10 лет после введения ККМ, что в пересчете на каждый год наблюдения составляло 1,19% и приближалось к риску ревизионных вмешательств на эндопротезированном противоположном суставе. Среднее количество МСК в 20 см³ ККМ из крыла подвздошной кости, поровну инъецированных в субхондральную кость внутренних мышечков бедренной и большеберцовой костей, достигало 7800/мл. Выраженный обезболивающий эффект ККМ, как считают авторы, позволил на продолжительный срок избежать эндопротезирования и уменьшить риски связанных с этой операцией осложнений [7, 8, 11].

Сравнение двух путей введения 40 мл ККМ, содержащей в среднем 5727/мл МСК – внутрисуставного и внутрикостного – было предпринято Р. Hernigou с соавторами в другом проспективном рандомизированном исследовании. Субхондральное введение ККМ в бедренную и большеберцовую кости в одном коленном суставе и внутрисуставное введение в другом суставе у 60 пациентам с двухсторонним ОА I–IV стадий (K-L) показало клинические преимущества использования первой из методик спустя 2 года после проведенных манипуляций. Ежегодная частота эндопротезирований составляла 1,3% и 4,6% в первой и второй группах пациентов соответственно. Объективная оценка динамики очагов повреждения субхондральной кости с помощью МРТ также свидетельствовала в пользу внутрикостного пути введения ККМ [7, 11].

Приоритет в использовании сочетанного внутрикостного субхондрального и внутрисуставного введения аспирата костного мозга принадлежит V. Vad с соавторами, которые провели проспективную оценку результатов лечения в серии из 10 пациентов с ОА коленного сустава III–IV стадий (K-L). Методика получила название РеСаВоо

(percutaneous chondral bone interface optimization). Аспират костного мозга был получен из проксимального эпифиза большеберцовой кости, затем по 2 мл его вводили в субхондральные отделы мышечков бедренной и большеберцовой костей под флюороскопическим контролем, а 2 мл – в полость коленного сустава. Спустя 3, 6, 12 мес. и более (в среднем 14 мес.) после манипуляции авторы выявили уменьшение интенсивности болевого синдрома в 3 раза по шкале NRS-Pain, улучшение функциональных возможностей по шкале WOMAC на 23 балла, а количество пациентов, вынужденных принимать нестероидные противовоспалительные средства сократилось на 60%. Контрольная МРТ показала уменьшение отека костного мозга и увеличение толщины суставного хряща на 14% [9].

Лечебный потенциал сочетанного субхондрального и внутрисуставного введения ККМ был также рассмотрен и подтвержден Е. Kop с соавторами в пилотном многоцентровом проспективном когортном исследовании. Тридцати пациентам в среднем возрасте 56,4 лет с симптоматичным ОА коленного сустава II–III стадий (K-L) и подтвержденными на МРТ изменениями субхондральной кости одного или обоих мышечков, преимущественно во внутреннем отделе сустава, выполнялось однократное сочетанное введение 9 мл ККМ (по 3 мл для каждой инъекции). Результаты лечения оценивались через 1, 3, 6 и 12 мес. Значительное уменьшение болевого синдрома по шкале ВАШ и улучшение функциональных возможностей коленного сустава по шкалам IKDC и KOOS происходило не только в ранние сроки после введения ККМ, сопровождаясь уменьшением зоны отека костного мозга по данным МРТ. Положительная динамика сохранялась вплоть до крайней точки наблюдения – 12 мес. При этом существенных изменений в восприятии пациентами улучшения их общего состояния здоровья по шкале качества жизни EQ-VAS отмечено не было [2].

Ограничения исследования

К ограничениям выполненного исследования следует отнести небольшое количество пациентов, отсутствие группы плацебо, использование для оценки результатов лечения балльных шкал, основанных преимущественно на субъективных показателях.

Заключение

Однократное внутрикостное субхондральное введение ККМ имеет преимущество перед аналогичным введением ОТП по большинству показателей: боли, функции коленного сустава и физической активности пациентов как в ранние, так

и в поздние сроки наблюдения. Оба метода лечения являются в равной мере безопасными, но не лишены нежелательных явлений в виде усиления болевого синдрома и отека сустава в течение нескольких дней после манипуляции.

Этическая экспертиза

При проведении клинического исследования были соблюдены требования Хельсинской декларации 1975 г., пересмотренной в 2008 г. Получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России от 2016 г. на проведение клинического исследования «Применение концентрата костного мозга у пациентов с травмами и застарелыми повреждениями опорно-двигательного аппарата».

Информированное согласие

Пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов.

Литература [References]

- Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Алексеева Л.И. [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2019;13(2):9-21. (In Russian). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Зайцева М.Ю., Нетылько Г.И., Каземерский А.В. Вопросы дифференциальной диагностики остеоэкроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей аваскулярного и посттравматического генеза. *Травматология и ортопедия России*. 2005;4(37):53-56. Zaitseva M.Ju., Netylko G.I., Kazemirsky A.V. [Problems of differential diagnostics of avascular and posttraumatic necroses of femoral and tibial condyles]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2005;4(37):53-56. (In Russian).
- Лычагин А.В., Гаркави А.В., Ислейих О.И., Катунян П.И., Боборов Д.С., Явлиева Р.Х. и др. Эффективность внутрикостного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в зону отека костного мозга при остеоартрозе коленного сустава. *Вестник РГМУ*. 2019;(4):50-56. doi: 10.24075/brsmu.2019.053. Lychagin A.V., Garkavi A.V., Islaieh O.I., Katunyan P.I., Bobrov D.S., Yavlieva R.H. et al. [Effectiveness of intraosseous infiltration of autologous platelet-rich plasma in the area of the bone marrow edema in osteoarthritis of the knee joint]. *Vestnik RGMU* [Bulletin of RSMU]. 2019;(4):50-56. (In Russian). doi: 10.24075/brsmu.2019.053.
- Маланин Д.А., Демещенко М.В., Черезов Л.Л., Грунин С.В. Эффективность применения плазмы обогащенной тромбоцитами при лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава. *Практическая медицина*. 2020;18(4):29-35.
- Маланин Д.А., Demeshchenko M.V., Cherezov L.L., Grunin S.V. [Efficacy of platelet-rich plasma for treating patients with knee osteoarthritis]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2020;18(4):29-35. (In Russian).
- Маланин Д.А., Норкин А.И., Трегубов А.С., Демещенко М.В., Черезов Л.Л. Применение PRP-терапии при тендинопатиях вращательной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(3):57-66. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66. Malanin D.A., Norkin A.I., Tregubov A.S., Demeshchenko M.V., Cherezov L.L. [PRP-Therapy for Tendinopathies of Rotator Cuff and Long Head of Biceps]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019;25(3):57-66. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66.
- Некачалов В.В. *Патология костей и суставов*. СПб: Сотис; 2000. 285 с. Nekachalov V.V. [Pathology of bones and joints]. SPb: Sotis; 2000. 285 p.
- Andia I., Sánchez M., Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):7-22. doi: 10.1517/14712598.2012.632765.
- Chahla J., Alland J.A., Verma N.N. Bone Marrow Aspirate Concentrate for Orthopaedic Use. *Orthop Nurs*. 2018;37(6):379-381. doi: 10.1097/NOR.0000000000000502.
- Choi B.H., Zhu S.J., Kim B.Y., Huh J.Y., Lee S.H., Jung J.H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(4):420-424. doi: 10.1016/j.ijom.2004.10.018.
- Eymard F., Ornetti P., Mailet J., Noel É., Adam P., Legré-Boyer V. et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021;29(10):3195-3210. doi: 10.1007/s00167-020-06102-5.
- Fiz N., Delgado D., Garate A., Sánchez P., Oraa J., Bilbao A.M. et al. Intraosseous infiltrations of Platelet-Rich Plasma for severe hip osteoarthritis: A pilot study. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(Suppl 4):S585-S590. doi: 10.1016/j.jcot.2019.12.012.
- Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259-2272. doi: 10.1177/0363546509349921.
- Gianakos A.L., Sun L., Patel J.N., Adams D.M., Liporace F.A. Clinical application of concentrated bone marrow aspirate in orthopaedics: A systematic review. *World J Orthop*. 2017;8(6):491-506. doi: 10.5312/wjo.v8.i6.491.
- Giovanini A.F., Gonzaga C.C., Zielak J.C., Deliberador T.M., Kuczera J., Göringher I. et al. Platelet-rich plasma (PRP) impairs the craniofacial bone repair associated with its elevated TGF- β levels and modulates the co-expression between collagen III and α -smooth muscle actin. *J Orthop Res*. 2011;29(3):457-463. doi: 10.1002/jor.21263.
- Hernigou P., Auregan J.C., Dubory A., Flouzat-Lachaniette C.H., Chevallier N., Rouard H. Subchondral stem cell therapy versus contralateral total knee arthroplasty for osteoarthritis following secondary osteonecrosis of the knee. *Int Orthop*. 2018;42(11):2563-2571. doi: 10.1007/s00264-018-3916-9.

16. Hernigou P., Bouthors C., Bastard C., Flouzat Lachaniette C.H., Rouard H., Dubory A. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study. *Int Orthop.* 2021;45(2):391-399. doi: 10.1007/s00264-020-04687-7.
17. Hernigou P., Delambre J., Quiennec S., Poignard A. Human bone marrow mesenchymal stem cell injection in subchondral lesions of knee osteoarthritis: a prospective randomized study versus contralateral arthroplasty at a mean fifteen year follow-up. *Int Orthop.* 2021;45(2):365-373. doi: 10.1007/s00264-020-04571-4.
18. Holton J., Imam M., Ward J., Snow M. The Basic Science of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Chondral Injuries. *Orthop Rev (Pavia).* 2016;8(3):6659. doi: 10.4081/or.2016.6659.
19. Imam M.A., Mahmoud S.S.S., Holton J., Abouelmaati D., Elsherbini Y., Snow M. A systematic review of the concept and clinical applications of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Orthopaedics. *SICOT J.* 2017;3:17. doi: 10.1051/sicotj/2017007.
20. Jiang J., Chen J. Diagnostic issue on spontaneous osteonecrosis of medial tibial plateau. *Chin Med J.* 2019;132(6):755-756. doi: 10.1097/CM9.000000000000119.
21. Kobayashi Y., Saita Y., Nishio H., Ikeda H., Takazawa Y., Nagao M. et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci.* 2016;21(5):683-689. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.009.
22. Kon E., Boffa A., Andriolo L., Di Martino A., Di Matteo B., Magarelli N. et al. Subchondral and intra-articular injections of bone marrow concentrate are a safe and effective treatment for knee osteoarthritis: a prospective, multi-center pilot study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021. doi: 10.1007/s00167-021-06530-x.
23. Kon E., Di Matteo B., Delgado D., Cole B., Dorotei A., Dragoo J. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(12):1447-1460. doi: 10.1080/14712598.2020.1798925.
24. Krüger J.P., Hondke S., Endres M., Pruss A., Siclari A., Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012;30(6):845-852. doi: 10.1002/jor.22005.
25. Manferdini C., Maumus M., Gabusi E., Piacentini A., Filardo G., Peyrafitte J.A. et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E2. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1271-1281. doi: 10.1002/art.37908.
26. Di Matteo B., Polignano A., Onorato F., La Porta A., Iacono F., Bonanzinga T. et al. Knee Intraosseous Injections: A Systematic Review of Clinical Evidence of Different Treatment Alternatives. *Cartilage.* 2020;1947603520959403. doi: 10.1177/1947603520959403.
27. de Vries-van Melle M.L., Narcisi R., Kops N., Koevoet W.J., Bos P.K., Murphy J.M. et al. Chondrogenesis of mesenchymal stem cells in an osteochondral environment is mediated by the subchondral bone. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(1-2):23-33. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0080.
28. Muiños-López E., Delgado D., Sánchez P., Paiva B., Anitua E., Fiz N. et al. Modulation of Synovial Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells by Intra-Articular and Intraosseous Platelet Rich Plasma Administration. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1247950. doi: 10.1155/2016/1247950.
29. Murray I.R., Robinson P.G., West C.C., Goudie E.B., Yong L.Y., White T.O. et al. Reporting Standards in Clinical Studies Evaluating Bone Marrow Aspirate Concentrate: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2018;34(4):1366-1375. doi: 10.1016/j.arthro.2017.11.036.
30. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Marwaha N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(2):356-364. doi: 10.1177/0363546512471299.
31. Peterfy C.G., Guermazi A., Zaim S., Tirman P.F., Miaux Y., White D. et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(3):177-190. doi: 10.1016/j.joca.2003.11.003.
32. Post S.R., Post G.R., Nikolic D., Owens R., Insuasti-Beltran G. Development of an unbiased, semi-automated approach for classifying plasma cell immunophenotype following multicolor flow cytometry of bone marrow aspirates. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(5):602-610. doi: 10.1002/cyto.b.21635.
33. Rodriguez-Fontan F., Piuze N.S., Kraeutler M.J., Pascual-Garrido C. Early Clinical Outcomes of Intra-Articular Injections of Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Early Osteoarthritis of the Hip and Knee: A Cohort Study. *PM R.* 2018;10(12):1353-1359. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.05.016.
34. Sánchez M., Anitua E., Delgado D., Sanchez P., Prado R., Goiriena J.J. et al. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(5):627-643. doi: 10.1517/14712598.2016.1157162.
35. Sekiya I., Ojima M., Suzuki S., Yamaga M., Horie M., Koga H. et al. Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2012;30(6):943-949. doi: 10.1002/jor.22029.
36. Schottel P.C., Warner S.J. Role of Bone Marrow Aspirate in Orthopedic Trauma. *Orthop Clin North Am.* 2017;48(3):311-321. doi: 10.1016/j.ocl.2017.03.005.
37. Shapiro S.A., Kazmerchak S.E., Heckman M.G., Zubair A.C., O'Connor M.I. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45(1):82-90. doi: 10.1177/0363546516662455.
38. Sharkey P., Cohen S., Leinberry C., Parvizi J. Subchondral bone marrow lesions associated with knee osteoarthritis. *Am J Orthop.* 2012;41(9):413-417.
39. 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. *Clin Rheumatol.* 2018;37(13):1341-1350. doi: 10.1007/s10067-018-3985-6.

40. Sundaram K., Vargas-Hernández J.S., Sanchez T.R., Moreu N.M., Mont M.A., Higuera C.A. et al. Are Subchondral Intraosseous Injections Effective and Safe for the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Knee Surg.* 2019;32(11):1046-1057. doi: 10.1055/s-0039-1677792.
41. Sundman E.A., Cole B.J., Karas V., Della Valle C., Tetreault M.W., Mohammed H.O. et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2014;42(1):35-41. doi: 10.1177/0363546513507766.
42. Vad V., Barve R., Linnell E., Harrison J. Knee Osteoarthritis Treated with Percutaneous Chondral-Bone Interface Optimization: A Pilot Trial. *Surgical Sci.* 2016;7:1-12. doi: 10.4236/ss.2016.71001. Available from: https://www.scirp.org/pdf/SS_2016010814274096.pdf.
43. Zhen G., Wen C., Jia X., Li Y., Crane J.L., Mears S.C. et al. Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med.* 2013;19(6):704-712. doi: 10.1038/nm.3143.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маланин Дмитрий Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия
e-mail: malanin67@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

Сикилинда Владимир Данилович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: sikilinda_vd@rostgmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3062-2543>

Горбатенко Андрей Иванович — канд. мед. наук, доцент, кафедра травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: gorbatenkophmd@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-7779-4863>

Демещенко Максим Васильевич — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия
maximus275@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1797-2431>

Сучилин Илья Алексеевич — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия
e-mail: omnio@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7375-5365>

Кондрашенко Владимир Владимирович — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия
e-mail: vovamail2009@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7512-492X>

Костяная Наталья Олеговна — биолог, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: mornatalia@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5922-7099>

AUTHORS' INFORMATION:

Dmitriy A. Malanin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
e-mail: malanin67@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7507-0570>

Vladimir D. Sikilinda — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
e-mail: sikilinda_vd@rostgmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3062-2543>

Andrei I. Gorbatenko — Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
e-mail: gorbatenkophmd@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-7779-4863>

Maksim V. Demeshchenko — Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
maximus275@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1797-2431>

Il'ya A. Suchilin — Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
e-mail: omnio@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7375-5365>

Vladimir V. Kondrashenko — Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
e-mail: vovamail2009@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-7512-492X>

Nataliya O. Kostyanaya — Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia
e-mail: mornatalia@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-5922-7099>

Заявленный вклад авторов

Маланин Д.А. — существенный вклад в разработку дизайна исследования, редактирование для важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Сикилинда В.Д. — редактирование для важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Горбатенко А.И. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование для важного интеллектуального содержания.

Демещенко М.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование для важного интеллектуального содержания.

Сучилин И.А. — сбор, анализ и интерпретация данных.

Кондрашенко В.В. — сбор, анализ и интерпретация данных.

Костяная Н.О. — сбор, анализ и интерпретация данных.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.