

Тромбоцитарна аутологічна плазма у лікуванні посттравматичного остеоартрозу та травми колінного суглоба: клінічні результати 12-місячного спостереження

Г.О. Гаврилюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Остеоартроз (ОА) є найбільш поширеною формою артриту у світі. У загальній структурі захворюваності частка ОА становить 12%. Основною причиною розвитку вторинного ОА колінних суглобів у пацієнтів молодого віку є травматичне ушкодження, яке призводить до поступової деградації суглобового хряща з розвитком симптоматичного ОА в перші 3–5 років після травми.

Мета дослідження: дослідити клінічну безпеку та ефективність тромбоцитарної аутологічної плазми (ТАП) порівняно зі стандартним лікуванням у пацієнтів молодого віку із симптоматичним посттравматичним ОА (ПТОА) колінних суглобів та в ранній період після травми колінного суглоба.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 122 пацієнта (середній вік – $34,81 \pm 4,28$ року), з яких 62 хворих із симптоматичним ПТОА (середній термін після травми – $46,87 \pm 2,09$ міс) та 60 – пацієнти у ранній період після травми колінного суглоба, підтвердженого МРТ (середній термін після травми – $20,15 \pm 1,72$ доби). Пацієнти з ПТОА та після травми колінного суглоба були розподілені на дві групи: 1-а група отримувала стандартне лікування (НПВС, фізичні вправи, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з ПТОА та НПВС, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з травмою колінного суглоба), 2-а група – комбінація стандартного лікування з курсом внутрішньосуглобових ін'єкцій ТАП.

Ефективність лікування в обох групах оцінювали за стандартними рекомендованими шкалами (опитувальник KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score та VAS – Visual Analogue Scale) до початку лікування, через 2 та 4 тиж, а також через 6 та 12 міс.

Результати. За результатами даного дослідження пацієнти обох груп з ПТОА продемонстрували позитивну динаміку клінічних проявів ОА та функціональної активності, що відобразилося на покращенні показників KOOS. Проте пацієнти 2-ї групи, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції ТАП, продемонстрували кращі результати порівняно з 1-ю групою. За період спостереження в обох групах пацієнтів з травмою колінного суглоба фіксували позитивну динаміку за всіма субшкалами KOOS. Однак функціональний стан пацієнтів, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції ТАП мав більш швидку динаміку, що супроводжувалось достовірно значущими відмінностями показників під час повторних обстежень.

Заключення. Використання внутрішньосуглобових ін'єкцій тромбоцитарної аутологічної плазми у комплексному лікуванні симптоматичного посттравматичного остеоартрозу (ПТОА) колінного суглоба, а також в ранній період після травми колінного суглоба покращує як ранні, так й віддалені результати лікування, дозволяє зменшити кількість загострень ПТОА колінного суглоба протягом 12 міс.

Ключові слова: посттравматичний остеоартроз, травма колінного суглоба, тромбоцитарна аутологічна плазма, KOOS, VAS.

Остеоартроз (ОА) – найбільш поширена форма артриту у світі, постійно прогресуючий перебіг якої з часом призводить до залучення у запальний процес усіх компонентів суглобової капсули, зв'язок, синовіальної мембрани та періартикулярних м'язів. Однією з причин розвитку та прогресування захворювання є дисбаланс між відновленням суглобового хряща та травмою внаслідок механічного навантаження зі зміщенням балансу у бік катаболічних процесів.

У загальній структурі захворюваності частка ОА становить 12% [2], третину випадків яких становить ОА колінних суглобів [3]. Поширеність ОА залежить від віку та статі (з віком поширеність ОА серед жінок є дещо вищою), крім того слід зазначити, що епідеміологічні дані щодо ОА значною мірою залежать від географічної області дослідження та методів діагностичної візуалізації ОА.

Виділяють два основних патогенетичних варіанта ОА: первинний (ідіопатичний) та вторинний, який розвивається на тлі травми або інших травмуючих факторів. При цьому якщо первинний ОА найбільш поширений серед людей літнього віку (віком від 65 до 74 років ОА спостерігається у 50–97% людей), то вторинний ОА може розвиватися у будь-якій віковій групі (ОА колінного суглоба діагностують у 14% пацієнтів віком до 25 років) [1]. Основною причиною розвитку вторинного ОА колінних суглобів у пацієнтів молодого віку є травматичне ушкодження, яке призводить до поступової деградації суглобового хряща з розвитком симптоматичного ОА у перші 3–5 років після травми.

Відповідно до даних останніх досліджень реакція суглоба на травму є системною, а не лише ізольованою реакцією хряща. Так, травматичне ушкодження зумовлює різке пошкодження тканин суглоба з вивільненням молекул матриці у позаклітинний простір, що призводить до активації запального каскаду та вивільнення прозапальних та протизапальних медіаторів вже в перші 48 год після травми [4]. Після гострої посттравматичної фази концентрація цитокінів зазвичай знижується, але рівні IL-6, IL-8 і IL-1Ra продовжують підвищуватися у перший тиждень після травми.

У підгострий період (від 1 тиж до 2 міс) рівень IL-6 залишається підвищеним разом з іншими цитокінами і хемокінами. У хронічній фазі (від 2 міс до >1 року) рівні IL-6 і IL-8 підвищуються, але рівень IL-1Ra часто падає нижче норми. Рівень TNF α здебільшого підвищується у підгострій фазі і зберігається на тому самому рівні в хронічній фазі (через 1 рік після травми). Важливо зазначити, що прозапальна відповідь на травматичне ушкодження у деяких пацієнтів не має адекватного контролю, що зумовлює постійно прогресуючий перебіг запальної реакції з безперервним пошкодженням суглобової тканини та подальшим розвитком посттравматичного ОА [5].

Прогресуюче синовіальне запалення спричинює передумови для зміни хімічного складу синовіальної рідини, що у поєднанні

Загальна демографічна та клінічна характеристика пацієнтів обох груп

Параметри	Пацієнти з травмою колінного суглоба, n=60		Пацієнти з ПТОА, n=62	
	1-а група, n=30	2-а група, n=30	1-а група, n=30	2-а група, n=32
Вік, роки	31,83±2,41	31,97±2,58	37,17±3,91	38,26±3,41
Жінки	12	12	16	17
Чоловіки	17	19	14	15
Час після травми колінного суглоба, дні/місяці	20,23±1,92	20,06±1,48	46,9±1,9	46,83±2,29

Таблиця 2

Динаміка змін параметрів KOOS у пацієнтів з ПТОА протягом 12-місячного спостереження

Параметри	До початку лікування		Ранній період спостереження				Пізній період спостереження			
	1-а група	2-а група	Через 2 тижні		Через 4 тижні		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
			1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
KOOS:										
Біль	48,61±6,46	47,22±6,3	63,58±6,44*	67,36±7,89**	69,26±4,19*	77,52±5,48**	52,32±5,75*	76,04±4,51**	49,17±5,01	76,82±5,85**
Симптоми	45,75±11,23	45,27±12,3	57,33±8,62*	59,37±5,03*	64,29±9,47*	69,64±5,29**	51,31±5,82*	70,2±5,34**	48,57±5,75	74,44±3,86**
Повсякденна активність	55,79±5,39	56,21±5,87	62,08±3,91*	70,22±4,75**	69,02±3,45*	74,36±4,4**	60,78±3,03*	79,37±4,55**	61,31±3,08*	77,53±3,13**
Спорт та відпочинок	14,22±6,74	13,68±8,01	31,17±5,52*	35,16±5,16**	34,33±5,04*	41,72±6,91**	27,17±6,39*	54,2±4,231**	17,17±5,03	55,78±4,77**
Якість життя	23,83±8,01	23,9±6,96	45,21±7,99*	50,2±7,69**	48,33±7,14*	56,64±10,16**	38,13±6,84*	61,52±7,79**	27,83±7,88	72,85±4,66**

Примітки: * – різниця між показниками до початку лікування та поточними показниками в одній й тій самій групі, p<0,05;

** – різниця між поточними показниками у 1-й і 2-й групах, p<0,05.

Таблиця 3

Динаміка змін параметрів KOOS у пацієнтів з травмою колінного суглобу протягом 12-місячного спостереження

Параметри	До початку лікування		Ранній період спостереження				Пізній період спостереження			
	1-а група	2-а група	Через 2 тижні		Через 4 тижні		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
			1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
KOOS:										
Біль	51,11±8,11	51,3±6,76	76,67±2,97	80,19±3,4*	78,89±5,68	84,81±2,8*	79,07±5,3	82,22±3,97*	79,91±3,27	81,85±2,8*
Симптоми	47,62±7,22	47,14±7,47	77,02±4,93	83,33±4,63*	78,11±4,39	86,31±3,98*	75,36±6,52	87,14±3,82*	78,57±5,9	84,64±3,65*
Повсякденна активність	51,81±5,09	52,06±4,31	80,19±4,76	84,61±5,14*	79,28±5,5	87,01±3,02*	80,05±5,13	85,39±2,5*	81,91±4,48	84,02±5,02
Спорт та відпочинок	17,83±7,39	17,67±5,83	50,33±5,86	59,33±6,79	52,83±7,27	61,33±6,01*	53,17±6,36	66,33±5,07*	60,67±4,09	68,67±4,72*
Якість життя	27,83±11,88	28,5±8,44	49,17±9,25	51,87±6,6	50,21±7,25	56,88±6,84*	56,04±7,24	69,17±9,13*	59,17±5,54	70,83±6,83*

Примітка: * – різниця між поточними показниками у 1-й і 2-й групах, p<0,05.

з інтенсивним вивільненням прозапальних цитокінів викликає розвиток вторинних змін широкого діапазону. Згодом під впливом усіх наведених вище факторів суглобовий хрящ стоншується та стає менш еластичним, суглобові поверхні кісток втрачають пружність, стають полірованими, що призводить до розвитку субхондрального остеосклерозу. Прогресуюче залучення до запального процесу суглобової капсули, субхондральних кісток, зв'язок та м'язів, а також деформація суглоба призводить до безперервно прогресуючого перебігу захворювання [6].

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з вивчення OA (OARSI) та Американської академії хірургів-

ортопедів (AAOS) лікування OA включає комплекс немедикаментозних втручань, медикаментозну терапію та ортопедичне лікування за необхідності (Treatment of Osteoarthritis of the Knee, 2nd edn. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2013).

Немедикаментозне лікування OA включає: контроль маси тіла, регулярну помірну фізичну активність, зміну способу життя, використання мультимодальної терапії та ортопедичних пристроїв.

Медикаментозне (фармакологічне) лікування головним чином спрямоване на зменшення болю та запалення, що не є

патогномонічним варіантом лікування та не здатне стримувати прогресуюче ушкодження суглобового хряща.

Ортопедичне лікування ОА полягає у застосуванні хірургічних методів корекції та використовується лише в разі неефективності попередніх варіантів лікування. Крім того, виконання артропластики у пацієнтів молодого віку, які здебільшого і мають посттравматичний ОА (ПТОА), не рекомендується, оскільки зазвичай штучний імплантат має певний термін зношування (у середньому 15–20 років) [7].

Незадовільні результати та неприйнятні побічні ефекти, пов'язані зі стандартним лікуванням ОА, вимагають пошуку потенційно нової терапії. Сьогодні одним з досить широко вивчених варіантів такої терапії є регенеративні методи, які полягають у використанні різних компонентів крові, мезенхімальних клітин та клітин кісткового мозку для лікування ОА. Серед згаданих варіантів найбільш простою у використанні є тромбоцитарна аутологічна плазма (ТАП) пацієнта з вмістом різної кількості тромбоцитів (збагачена тромбоцитами плазма, нормоплазма). ТАП у своєму складі містить нативні фактори росту (ФР) в кількості, що перевищує у 3–5 разів їхній вміст в цільній крові. Серед вивчених ФР – тромбоцитарний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту, фактор росту фібробластів, епідермальний фактор росту, фактор росту ендотеліальних клітин та фактор росту ендотелія судин [6]. На сьогодні ТАП продемонструвала протизапальні та регенеративні ефекти в експериментальній та клінічній практиці, що робить її перспективною для лікування ОА.

Мета дослідження: дослідити клінічну безпеку та ефективність ТАП порівняно зі стандартним лікуванням у пацієнтів молодого віку із симптоматичним ПТОА колінних суглобів та в ранній період після травми колінного суглоба.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, на базі Київської обласної клінічної лікарні та включало 122 пацієнта (середній вік – 34,81±4,28 року), з яких 62 – пацієнти з встановленим ПТОА (середній термін після травми – 46,87±2,09 міс), I–II рентгенологічна стадія (за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence) у період загоєння, та 60 – пацієнти в ранній період після травми колінного суглоба, підтвердженого МРТ (середній термін після травми – 20,15±1,72 доби).

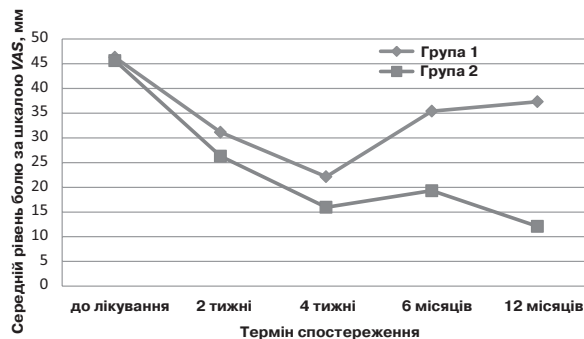
У дослідження не були включені пацієнти з будь-якими тяжкими захворюваннями внутрішніх органів, які б могли вплинути на результати дослідження, хворі з іншими захворюваннями суглобів та пацієнти після операції на колінному суглобі. Усі пацієнти дали добровільну згоду на участь у дослідженні.

Пацієнти з ПТОА та після травми колінного суглоба за проведеною терапією були розподілені на дві групи:

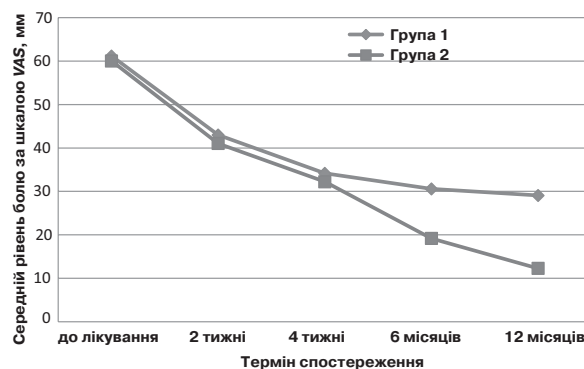
- 1-а група (n=62) – хворі отримували стандартне лікування (НПВС, фізичні вправи, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з ПТОА та НПВС, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з травмою колінного суглоба);
- 2-а (n=60) – комбінація стандартного лікування з курсом внутрішньосуглобових ін'єкцій ТАП.

Демографічна характеристика обстежених пацієнтів наведена у табл. 1.

ТАП для внутрішньосуглобових ін'єкцій отримували шляхом центрифугування венозної крові пацієнта у вакуумних пробірках (9 мл) з гелі-фільтром для відокремлення тромбоцитарної суспензії від компонентів крові (3000 об за 1 хв протягом 5 хв під кутом 65–75 градусів). Після центрифугування отриману плазму (3–5 мл) вводили внутрішньосуглобово. Середня концентрація тромбоцитів в ТАП



Мал. 1. Динаміка болю за шкалою VAS у пацієнтів з ПТОА колінного суглоба за період 12-місячного спостереження



Мал. 2. Динаміка болю за шкалою VAS у пацієнтів з травмою колінного суглоба за період 12-місячного спостереження

становила 280–320±22,1×10⁹ мл. Курс лікування ТАП – три ін'єкції з інтервалом 3–5 днів.

Ефективність лікування пацієнтів обох груп оцінювали за стандартними рекомендованими шкалами (опитувальник KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score та VAS – Visual Analogue Scale). Усім включеним у дослідження хворим було проведене комплексне оцінювання (загальноклінічний огляд, оцінка суглобів, рентгенографія та/або МРТ колінних суглобів та лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, ШОЕ та рівень CRP) до початку лікування, через 2 та 4 тиж, а також через 6 та 12 міс.

Усі отримані дані були імпортовані та проаналізовані в SPSS v.21. Для порівняння змінних з нормальним розподілом використовувався тест ANOVA. Якісні змінні були показані як частота та відсоток. Для оцінювання взаємозв'язку між кількісними змінними використовували коефіцієнт кореляції Пірсона та Спірмана.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами даного дослідження протягом раннього періоду спостереження (перші 4 тиж від початку лікування) пацієнти обох груп з ПТОА продемонстрували позитивну динаміку клінічних проявів ОА та функціональної активності, що відобразилося на покращенні показників KOOS (зменшення болю та симптомів, а також покращення якості життя) (табл. 2). Проте пацієнти 2-ї групи, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції ТАП, продемонстрували кращі результати порівняно з 1-ю групою. Пізніше, протягом наступного періоду спостереження, пацієнти 2-ї групи продемонстрували подальше покращення клінічного перебігу ОА, що можна

відстежити за результатами оцінки опитувальника KOOS (див. табл. 2), а також показників шкали болю VAS (мал. 1) (порівняно з 1-ю групою і з вихідними даними).

За весь період спостереження 36,57% пацієнтів 1-ї групи з ПТОА відмічали 1–2 випадки загострення ОА, що спричинило погіршення показників за всіма субшкалами опитувальника KOOS, які наприкінці періоду спостереження практично відповідали вихідним даним, тоді як лише у 6,45% пацієнтів 2-ї групи спостерігали разове загострення за той самий період часу.

Як видно з даних, наведених у табл. 3, за період спостереження в обох групах пацієнтів з травмою колінного суглоба відмічали позитивну динаміку за всіма субшкалами KOOS, а також зменшення суб'єктивного оцінювання больового синдрому за шкалою VAS (мал. 2). Проте функціональний стан пацієнтів, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції ТАП, мав більш швидку динаміку, що супроводжувалось достовірно значущими відмінностями показників при повторних моніторингах у період спостереження (4 тиж, 6 та 12 міс).

Тромбоцитарная аутологическая плазма в лечении посттравматического остеоартроза и травмы коленного сустава: клинические результаты 12-месячного наблюдения Г.А. Гаврилюк

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной формой артрита в мире. В общей структуре заболеваемости доля ОА составляет 12%. Основной причиной развития вторичного ОА коленных суставов у пациентов молодого возраста является травматическое повреждение, которое приводит к постепенной деградации суставного хряща с развитием симптоматического ОА в первые 3–5 лет после травмы.

Цель исследования: изучение клинической безопасности и эффективности тромбоцитарной аутологической плазмы (ТАП) в сравнении со стандартным лечением у пациентов молодого возраста с симптоматическим посттравматическим ОА (ПТОА) коленных суставов и в ранний период после травмы коленного сустава.

Материалы и методы. Исследование включало 122 пациента (средний возраст – 34,81±4,28 года), из которых 62 – пациенты с симптоматическим ПТОА (средний срок после травмы – 46,87±2,09 мес) и 60 – пациенты в ранний период после травмы коленного сустава подтвержденного МРТ (средний срок после травмы – 20,15±1,72 дня). Пациенты с ПТОА и после травмы коленного сустава были разделены на две группы: 1-я группа получала стандартное лечение (НПВС, физические упражнения, комплексная физиотерапия для пациентов с ПТОА и НПВС, комплексная физиотерапия для пациентов с травмой коленного сустава), 2-я группа – комбинацию стандартного лечения с курсом внутрисуставных инъекций ТАП.

Эффективность лечения в обеих группах оценивали по стандартным рекомендованным шкалам (опросник KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score и VAS – Visual Analogue Scale) до начала лечения, через 2 и 4 нед, а также через 6 и 12 мес.

Результаты. В соответствии с результатами нашего исследования пациенты обеих групп с ПТОА продемонстрировали положительную динамику клинических проявлений ОА и функциональной активности, что отразилось на улучшении показателей KOOS. Однако пациенты 2-й группы, которые получали внутрисуставные инъекции ТАП, продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с 1-й группой. За период наблюдения в обеих группах пациентов с травмой коленного сустава отмечали положительную динамику по всем субшкалам KOOS. Однако функциональное состояние пациентов, получавших внутрисуставные инъекции ТАП имело более быструю динамику, сопровождавшуюся достоверно значимыми различиями показателей при повторных обследованиях.

Заключение. Использование внутрисуставных инъекций тромбоцитарной аутологической плазмы в комплексном лечении симптоматического посттравматического остеоартроза (ПТОА) коленного сустава, а также в ранний период после травмы коленного сустава улучшает как ранние, так и отдаленные результаты лечения, позволяет уменьшить количество обострений ПТОА коленного сустава в течение 12 мес.

Ключевые слова: посттравматический остеоартроз, травма коленного сустава, тромбоцитарная аутологическая плазма, KOOS, VAS.

До небажаних ефектів, що виникли під час лікування, було віднесено тимчасове больове відчуття в місці ін'єкції у 12 пацієнтів. Будь-яких інших небажаних явищ та ускладнень під час лікування та періоду спостереження виявлено не було.

ВИСНОВКИ

1. Використання внутрішньосуглобових ін'єкцій тромбоцитарної аутологічної плазми (ТАП) у ліванні симптоматичного посттравматичного остеоартрозу (ПТОА) колінного суглоба, а також у ранній період після травми колінного суглоба є безпечним та ефективним компонентом комплексного лікування, що покращує як ранні, так й віддалені результати лікування.

2. У хворих на ПТОА курс лікування ТАП дозволяє зменшити кількість загострень перебігу артриту протягом 12 міс.

3. У хворих у ранній період після травми колінного суглоба курс лікування ТАП прискорює покращення функціональної активності пацієнтів порівняно із пацієнтами, які отримують стандартну терапію.

Platelet autologous plasma for the treatment of posttraumatic osteoarthritis and knee injury: clinical findings of 12 months follow-up

H.O. Havrilyuk

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis in the world. In the general structure of morbidity, the portion of OA is 12%. The main reason for the development of secondary knee OA in young patients is traumatic injury, which leads to the gradual degradation of the articular cartilage with the development of symptomatic OA in the first 3–5 years after injury.

The objective: to investigate the clinical safety and efficacy of platelet autologous plasma (PAP) comparing to standard treatment in young patients with symptomatic post-traumatic knee OA (PTOA) and in the early period after the knee injury.

Materials and methods. The study included 122 patients (mean age 34,81±4,28 years), 62 – with established symptomatic PTOA (mean time from trauma – 46,87±2,09 months), and 60 – in early period after intra-articular knee trauma (confirmed by MRI, 20,15±1,72 days after injury). Patients with established PTOA and knee trauma were divided in 2 groups – Gr.1 received standard treatment (NSAIDs, exercises, complex physical therapy for patients with PTOA and NSAIDs, complex physical therapy for patients with knee trauma), Gr.2 – in addition to the standard treatment received course of 3 intra-articular injections of PAP.

Efficacy of treatment in both group was evaluated by standard recommended scales (KOOS questionnaire (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) and VAS pain score (Visual Analogue Scale)).

Results. Patients of both groups with PTOA demonstrated positive dynamics of clinical manifestations of OA and functional activity, which affected the improvement of KOOS parameters. However, Gr.2 showed better results compared to Gr.1.

During the follow-up period, in both groups of patients with knee injury, positive dynamics were observed for all KOOS subscales. However, the functional state of patients who received intraarticular PAP injection had a more significant dynamic, accompanied by significant differences in indicators with repeated monitoring.

Conclusions. Use of the intraarticular injections of PAP for the treatment of symptomatic knee PTOA, as well as in the early period after a knee injury is safe and efficient part of the complex therapy, which improves both early and long-term results of the treatment. In patients with PTOA, PAP use allows to reduce the number of exacerbations arthritis within 12 months. In patients after knee trauma PAP use accelerates the improvement in the functional activity comparing to treatment with standard therapy.

Key words: posttraumatic osteoarthritis, knee trauma, platelet autologous plasma, KOOS, VAS.

Сведения об авторе

Гаврилюк Галина Александровна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Давыдкина И.Л. Поликлиническая терапия: учебник / И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. – М.: ГЕОТАР-Медя, 2013. – С. 688.
2. Голка Г.Г. Травматология та ортопедія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / Голка Г.Г., Бурьянов О.А., Климовицький В.Г. – Вінниця: Нова Книга, 2014 – С. 416.
3. Chi S.S. Communication between Paired Chondrocytes in the Superficial Zone of Articular Cartilage / S.S. Chi, J.B. Rattner, J.R. Matyas // Anat. – 2004. – № 5. – P. 363–370.
4. Lieberthal J. Inflammation in Joint Injury and Post-Traumatic Osteoarthritis / J. Lieberthal, N. Sambamurthy, C.R. Scanzello // Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov; 23(11): 1825–1834.
5. Harkey M.S. Osteoarthritis-related biomarkers following anterior cruciate ligament injury and reconstruction: a systematic review / M.S. Harkey, B.A. Luc, Y.M. Golightly [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov; 23:1–12.
6. Scanzello C.R. The role Synovitis in Osteoarthritis pathogenesis / C.R. Scanzello, S.R. Goldring // Bone. – 2012. – № 51 (2). – P. 249–257.
7. Wei Zhang. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis / Wei Zhang, Hongwei Ouyang, Crispin R Dass, Jiakexu // Bone Research. – 2016. – № 1;4:15040.

Статья поступила в редакцию 27.03.2018