

УДК 615

Заалан Абу Вессам

кандидат медицинских наук, магистр ортопедии,
кафедра травматологии и ортопедии,
Российский университет дружбы народов
wsameeexx@gmail.com

Макинян Левон Гагикович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии,
Российский университет дружбы народов
dr.makinyan@gmail.com;

Шахул Хамид Абдул Баситх

кандидат медицинских наук, магистр ортопедии, кафедра травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов
drabdulbasi@gmail.com

Zaalan W. Abo

MS (Ortho), PhD fellow in the department of Traumatology and Orthopedics,
Peoples' Friendship University of Russia
wsameeexx@gmail.com.

Levon G. Makinyan

PhD, Associate professor of the Department of Traumatology and Orthopedics,
Peoples' Friendship University of Russia
dr.makinyan@gmail.com

Basith Shahul H. Abdul

MS (Ortho), PhD fellow in the department of Traumatology and Orthopedics,
Peoples' Friendship University of Russia
drabdulbasi@gmail.com.

Изучение возможностей применения аутологичной плазмы крови, обогащенной факторами роста, в лечении плоскостопия

PROSPECTIVE STUDY OF PLASMA ENRICHED WITH GROWTH FACTORS IN THE TREATMENT OF FLATFOOT DEFORMITY

***Аннотация:** Плазма обогащенной факторами роста (PRGF), является перспективным малоинвазивным методом лечения, который замедляет прогрессирование заболевания. Отсутствие данных в литературе настоятельно требует оценки клинической эффективности и безопасности применения PRGF при деформации передней части стопы, в частности при плоскостопии. Проспективное исследование было проведено на 324 пациентах с плоскостопием (235 женщин) и было рандомизировано на 2 группы: 1-я группа - 156 пациентов со стандартным хирургическим лечением, 2-я группа - 168 пациентов с помощью разработанного нами комплексного подхода с внедрением PRGF. Обследование на боль, отек и функцию оценивали по визуальной аналоговой шкале и шкале AOFAS до и после операции. При последующем наблюдении показатель*

ВАШ во 2-й группе был достоверно ниже ($p < 0,05$). Через 1,5 года во 2-й группе уровень AOFAS составил $79,3 \pm 6,5$, тогда как в 1-й группе $59,2 \pm 5,2$. Таким образом, PRGF является безопасным методом в раннем и отдаленном послеоперационном периодах коррекции плоскостопия, однако необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: PRGF, ВАШ, AOFAS, деформация плоскостопия

Abstract: Plasma rich in growth factors (PRGF) are upcoming promising minimally invasive method of treatment which slows down the disease progression. Lack of data in literature urges the need for evaluating the clinical efficacy and safety of PRGF use in forefoot deformities, in particular, flatfoot deformity. A prospective study was conducted on 324 flatfoot patients (235 women) and was randomized into 2 groups: group 1 - 156 patients with standard surgical treatment, group 2 - 168 patients by a comprehensive approach developed by us with the introduction of PRGF. Examination on pain, edema and function were assessed by visual analog scale (VAS) and AOFAS pre and postoperatively. On follow-up, VAS indicator in group 2 was significantly lower ($p < 0.05$). After 1.5 years, in group 2 AOFAS level was 79.3 ± 6.5 whereas in 1st group 59.2 ± 5.2 . Thus, PRGF is a safe method in the early and long-term postoperative periods of flatfoot correction, however, further researches needed.

Keywords: PRGF, VAS, AOFAS, Flatfoot deformity

Введение. Одним из подходов к лечению заболеваний переднего отдела стопы является применение в комплексном лечении обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Применяются несколько видов этого биологического препарата: «чистая» PRP, обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма, обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс и обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибриновый матрикс. Изучение возможностей и результаты клинического применения факторов роста и аутологичных биоматериалов позволило добиться значительных успехов, расширить терапевтический потенциал тромбоцитарных концентратов, в результате чего были разработаны и предложены к применению в клинике препараты обогащенной факторами роста плазмы крови (plasma rich in growth factors - PRGF) [1-5]. Интерес исследователей привлекла потенциальная возможность терапевтического действия PRGF в отношении ускорения регенерации костей и мягких тканей. Инъекции PRGF представляют собой перспективный малоинвазивный метод лечения, что влияя на биологические процессы в тканях стопы эти препараты способны замедлять или прекращает прогрессирование заболевания. В то же время сообщения о результатах применения этого подхода в травматологии и ортопедии единичны, а данных об эффективности и безопасности применения PRGF в лечении заболеваний стопы в доступной литературе отсутствуют.

Цель работы - оценка клинической эффективности и безопасности применения препаратов обогащенной факторами роста плазмы крови (PRGF) в лечении заболеваний переднего отдела стопы, в частности, плоскостопия.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование в параллельных группах. В исследование было включено 324 больных с плоскосто-

пием, которые были рандомизированы в 2 группы: группа 1 (сравнения) - 156 пациентов, которым проводили лечение с помощью стандартного метода хирургического лечения плоскостопия; группа 2 (основная) - 168 больных, в лечении которых применяли разработанный нами комплексный подход с введением PRGF (препарата PRGF-Endoret). В обеих группах пациентам была выполнена артрорезирование с целью обездвиживания костей предплюсны путем установки специальных винтов. В лечении больных группы (2) дополнительно была использована плазма обогатщенная факторами роста. Во время выполнения операции осуществляли внутрикостные инъекции, а также инъекции в надкостницу костей плюсны, полученного плазменного концентрата в объеме 10 мл.

В исследование было включено 235 женщин (72,5 %) и 89 мужчин (27,5 %) с плоскостопием. Возраст пациентов составил от 33 до 62 лет, средний возраст – $41,5 \pm 11,7$ лет. Обследование показало, что у 136 пациентов из всей выборки (42,0 %) наблюдалась вальгусное отклонение I пальца стопы. В 42 случаях (13,0 %) был диагностирован артроз первого плюснефалангового сустава, относительно редко - в 22 случаях (6,8 %) был установлен бурсит первого плюснефалангового сустава. В процессе клинического обследования оценивали жалобы пациентов, изучали анамнез, производили визуальный осмотр и пальпацию стоп. Жалобы, вызванные наличием продольного плоскостопия: на тяжесть, ноющую боль в нижней трети голени, в области тыла стопы, в проекции таранной и ладьевидной кости. В ряде случаев - боль в переднем отделе стопы. Оценивали состояние продольного свода стопы. Пальпаторно определяли степень эластичности стопы, выявляли наибольшей болезненности, оценивали объем движений, наличие вывихов и подвывихов суставов, а также наличие контрактур. Исследование функции нижних конечностей проводили с помощью тестовых упражнений. В ходе клинического обследования выраженность боли и отека в области стопы оценивали с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, visual analogic scale). В раннем послеоперационном периоде с помощью ВАШ оценивали выраженность болевых ощущений и отека в области стопы на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки.

Эффект лечения в отдаленном периоде был оценен по Американским ортопедическим обществом стопы и голеностопного сустава (AOFAS) универсальной стандартной схемы оценки функции голеностопного сустава и стопы. Максимальный уровень показателя данной шкала - 100. При этом должны отсутствовать ограничения активности, как повседневной, так и профессиональной, а также ограничения в выборе и ношении обуви.

Оценку по вышеуказанным шкалам осуществляли через 3, 6, 12 и 18 месяцев после хирургического лечения плоскостопия.

Исходы лечения пациентов, включенных в исследование, квалифицировали следующим образом: полное восстановление, наличие незначительных нарушений, наличие умеренных нарушений, наличие значительных нарушений.

Анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016.

Результаты исследования.

Установлено, что в раннем послеоперационном периоде у пациентов основной

группы выраженность болевых ощущений была ниже, чем в группе сравнения. В течение 1-7 суток после вмешательства значения шкалы ВАШ существенно снизились, в основной группе уровни этого показателя были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) такового на 1 сутки после операции. При этом если через 1 сутки значения данного параметра в группах статистически значимо не различались, то в последующие сроки его величина во второй группе была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) относительно соответствующих уровней в первой группе. Через 14-30 суток после операции значения показателя шкалы ВАШ в группе 1 и группе 2 соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1: Динамика жалоб у пациентов, включенных в исследование

Жалобы	Группа 1 (сравнения) n=156		Группа 2 (основная) n=168		p
	абс.	%	абс.	%	
До лечения					
Боль в области стоп	128	82,1	135	80,4	0,983
Боль в области икроножных мышц	92	59,0	100	59,5	0,920
Повышенная утомляемость при ходьбе	98	62,8	102	60,7	0,697
Через 6 мес					
Боль в области стоп	90	57,7	40	23,8*	<0,001
Боль в области икроножных мышц	58	37,2	24	14,3*	<0,001
Повышенная утомляемость при ходьбе	42	26,9	14	8,3*	<0,001
Через 12 мес					
Боль в области стоп	77	49,4	24	14,3*	<0,001
Боль в области икроножных мышц	44	28,2	14	8,3*	<0,001
Повышенная утомляемость при ходьбе	40	25,6	8	4,8*	<0,001

Таблица 2: Динамика показателя шкалы AOFAS у больных с плоскостопием, баллы

Срок исследования, мес	Группа 1 (сравнения) n=156	Группа 2 (основная) n=168
3	52,4±3,6	59,0±2,9*
6	55,6±4,1	68,1±3,6 *#
12	61,8±3,4#	72,8±5,7*#
18	59,2±5,2#	79,3±6,5*#

Обсуждение результатов. В целом результаты проведенного исследования показали, что наиболее эффективным методом лечения плоскостопия является комбинированный подход с использованием введения PRGF в кости и надкостницу при проведении хирургического вмешательства. В раннем послеоперационном периоде у пациентов, в лечении которых был использован этот метод лечения наблюдались значительно менее выраженные болевые ощущения и отек, чем у больных, в лечении которых был использован стандартный подход.

Установлено, что применение предложенного метода лечения плоскостопия приводило к более выраженному снижению частоты жалоб на боли в области икроножных мышц через 6 - 12 мес от начала проведения лечебно-реабилитационных мероприятий, а также уменьшению болей в области стоп и частоты жалоб на повышенную утомляемость при ходьбе. Результаты работы свидетельствуют, что использование комбинированного метода с применением PRGF способствует лучшей, чем при применении стандартных методов лечения плоскостопия, динамике показателей шкал AOFAS через 3-18 мес от начала лечения выше. Эти данные подтверждают снижение степени ограничения физической активности и выраженности признаков, связанных с нарушениями нормальной активности стопы уже через 3 месяца после начала лечения.

По нашему мнению в основе представленные результатов лежит патогенетическая обоснованность использования аутологичной сыворотки крови, в составе которой имеется широкий спектр факторов роста, способствующих регенерации хрящевой и костной тканей. PRGF-Endoret фактически представляет собой физиологический сгусток крови, с повышенным содержанием факторов роста, которые стимулируют заживление ран и способствуют регенерации тканей.

Целью исследования Anitua E. et al. (2012) была оценка потенциальной эффективности PRGF-Endoret в отношении индукции миграции клеток фибробластов сухожилий и синовиальных фибробластов. В ходе исследования оценивалась миграция первичных сухожильных клеток и синовиальных фибробластов после культивирования с PRGF или PPGF (плазма, бедная факторами роста) в различных дозировках. Кроме того, оценивалась миграционная способность клеток, индуцированная комбинацией PPGF и PRGF с гиалуроновой кислотой (ГК). Авторы продемонстрировали, что исследуемые препараты стимулировали миграцию обоих типов клеток, однако эффект был значительно более выраженным при использовании PRGF [6]. В других работах на клеточных культурах была продемонстрирована сопоставимая миграционная активность клеток сухожилия при стимуляции различными дозами ГК в комплексе с PRGF, а также увеличение скорости миграции синовиальных клеток [7-9]. В экспериментальных исследованиях была установлена способность PRGF усиливать ограниченную способность хрящевой ткани к восстановлению, что стимулировало исследования по разработке подходов к лечению различных заболеваний и дегенеративных состояний суставов с применением аутологичных факторов роста [9-12]. Результаты наших исследований согласуются с данными, полученными другими исследователями, поскольку подтверждают возможность использования препаратов PRGF в травматолого-ортопедической прак-

тике, в том числе при травмах, повреждениях хрящевой и костной ткани, патологии стопы. Имеются сообщения, что инъекции PRGF плазмы через 1 неделю после хирургических вмешательств на суставах увеличивают интенсивность регенерации сухожилий [5, 9]. Используя подобную хирургическую технику, авторы установили значительное ускорение функционального восстановления пациентов, включенных в исследование, по сравнению с функциональными показателями участников контрольной группой, которым выполнялась стандартная операция по восстановлению целостности сухожилий [11].

Предпринимаются попытки применения PRGF для улучшения фиксации трансплантата и улучшения функциональных результатов после хирургических вмешательств на бедренной и большеберцовой костях, в частности, при создании так называемых туннелей для фиксации концов трансплантатов [12]. Sanchez M. et al. (2018) был предложен метода использования PRGF путем внутрисуставного введения при артроскопическом лечении отрыва связок коленного сустава. Авторы показали, что применение PRGF при выполнении артропластики снижает потребность в гемотрансфузиях, длительность стационарного лечения, частоту возникновения гемартроза, развития фиброза сустава, а также увеличивает диапазон движений в суставе [10].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что использование ОТП в комплексном лечении плоскостопия является клинически эффективным и безопасным методом лечения, позволяет расширить спектр подходов, применяемых в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при патологии переднего отдела стопы. Прогресс применения данного метода в значительной степени определяется уровнем знаний и представлений о механизмах действия этого препарата и результатах клинических исследований его эффективности и безопасности, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области.

Литература/Literature

1. Jiang Y., Wang D., Ying J. et al. Design and Preliminary Validation of Individual Customized Insole for Adults with Flexible Flatfeet Based on the Plantar Pressure Redistribution // *Sensors (Basel)*. — 2021. — Vol. 21 (5). — P. 1780.
2. Dohan Ehrenfest D.M., Bielecki T., Mishra A. et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes // *Curr. Pharm. Biotechnol.* - 2012. - Vol.13. - P.1131-1137.
3. Anitua E., Prado R., Azkargorta M. et al. High-throughput proteomic characterization of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret)-derived fibrin clot interactome // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* — 2015. — Vol. 9 (11). — P. 1-12.
4. Sánchez-Ávila R.M., Uribe-Badillo E., Fernández-Vega González C. et al. Use of Plasma Rich in Growth Factors and ReGeneraTing Agent Matrix for the Treatment of Corneal Diseases // *Vision (Basel)*. — 2021. — Vol. 5 (3). — P. 34.
5. Yoshioka T., Kanamori A., Washio T. et al. The effects of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) on healing of medial collateral ligament of the knee // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2013. — Vol. 21 (8). — P. 1763-1769.
6. Yagi M., Sato N., Mitsui Y. et al. Hyaluronan modulates proliferation

and migration of rabbit fibroblasts derived from flexor tendon epitenon and endotenon // *J. Hand Surg.* - 2010. - Vol. 35A .- P.791–796.

7. Maniwa S., Ochi M., Motomura T. et al. Effects of hyaluronic acid and basic fibroblast growth factor on motility of chondrocytes and synovial cells in culture // *Acta Orthop Scand.* - 2001. - Vol. 72:299–303.

8. Zhu H., Mitsuhashi N., Klein A. et al. The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix // *Stem Cells.* - 2006. - Vol. 24. - P.928–935.

9. Dohan Ehrenfest D.M., Bielecki T., Jimbo R. et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L- PRF) // *Curr. Pharm. Biotechnol.* - 2012. - Vol.13. - P.1145-1152.

10. Sanchez M., Anitua E., Azofra J. et al. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology // *Arthroscopy.* - 2010. - Vol. 26. - P.269–278.

11. Virchenko O., Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation // *Acta Orthop.* - 2006. - Vol.77(5). - P.806–812.

12. Mishra A., Harmon K., Woodall J., Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma // *Curr. Pharm. Biotechnol.* - 2012.- Vol.13. - P.1185-1195. 33