https://doi.org/10.36425/rehab70760

Регенеративная реабилитация при повреждениях сухожилий

С.Г. Щербак^{1, 2}, С.В. Макаренко^{1, 2}, О.В. Шнейдер², Т.А. Камилова², А.С. Голота²

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 2 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация

На механические свойства сухожилий влияют различные уровни нагрузки. Изменения механических свойств сухожилий, таких как жесткость, влияют на риск их травм, а следовательно, двигательные функции человека, особенно у спортсменов и пожилых людей. Гиподинамия приводит к снижению жесткости сухожилий, а физические упражнения противодействуют этому. Трансформирующий фактор роста β1 является мощным индуктором экспрессии коллагена I типа и механочувствительных генов, кодирующих маркеры теногенной дифференцировки, которые играют критическую роль в формировании ткани сухожилий, заживления сухожилий и их адаптации во время упражнений. За последние годы наше понимание молекулярной биологии роста и восстановления сухожилий расширилось. Вероятно, прогресс в лечении травм сухожилий будет результатом применения этих фундаментальных научных знаний, и клиническое решение будет включать в себя не только лучшие протоколы послеоперационной реабилитации, но также оптимальную биологическую модуляцию процесса заживления.

Ключевые слова: сухожилие; реабилитация; регенерация; физиотерапия; механотрансдукция; механотерапия; молекулярно-генетический механизм; маркеры теногенной дифференцировки.

Для цитирования: Щербак С. Г., Макаренко С. В., Шнейдер О.В., Камилова Т. А., Голота А. С. Регенеративная реабилитация при повреждениях сухожилий. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(2): 192–206. DOI: https://doi.org/10.36425/rehab70760

Поступила: 07.03.2021 Принята: 18.05.2021 Опубликована: 26.05.2021

Regenerative Rehabilitation in Injuries of Tendons

S.G. Scherbak^{1, 2}, S.V. Makarenko^{1, 2}, O.V. Shneider², T.A. Kamilova², A.S. Golota²

- ¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
- ² Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

The mechanical properties of tendons are thought to be affected by different loading levels. Changes in the mechanical properties of tendons, such as stiffness, have been reported to influence the risk of tendon injuries chiefly in athletes and the elderly, thereby affecting motor function execution. Unloading resulted in reduced tendons stiffness, and resistance exercise exercise counteracts this. Transforming growth factor- $\beta 1$ is a potent inducer of type I collagen and mechanosensitive genes encoding tenogenic differentiation markers expression which play critical roles in tendon tissue formation, tendon healing and their adaptation during exercise. In recent years, our understanding of the molecular biology of tendons growth and repair has expanded. It is probable that the next advance in the treatment of tendon injuries will result from the application of this basic science knowledge and the clinical solution will encompass not only the the best postoperative rehabilitation protocols, but also the optimal biological modulation of the healing process.

Keywords: tendon; rehabilitation; regeneration; physiotherapy; mechanotransduction; mechanotherapy; molecular genetic mechanism; tenogenic differentiation markers.

For citation: Scherbak SG, Makarenko SV, Shneider OV, Kamilova TA, Golota AS. Regenerative Rehabilitation in Injuries of Tendons. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(2):192–206. DOI: https://doi.org/10.36425/rehab70760

Received: 07.03.2021 Accepted: 18.05.2021 Published: 26.05.2021

Введение

Ткань, в которой находится клетка, и расположение клетки в этой ткани влияют на силы, воздействию которых подвергается клетка, но точная природа сил не всегда очевидна. Например, механочувствительные клетки в сухожилиях подвергаются растяжению, исходя из функции ткани, в которой они находятся, тем не менее растягивающая нагрузка на коллаген может привести к сужению занимаемых клетками пространств, что повлияет на генерацию сжимающих сил, тогда как дифференциальное удлинение соседних коллагеновых волокон может генерировать микроскопические сдвигающие силы. Кроме того, клетки, расположенные в сухожилиях вблизи костных выступов (например, в сухожилиях надостной мышцы или ахилловом сухожилии в месте его пяточного соединения), могут подвергаться, скорее, сжатию, нежели растяжению. Понимая силы, на которые реагируют клетки, можно разработать новые способы введения этих сил, чтобы вызвать желаемый клеточный ответ и адаптацию ткани. В частности, можно стимулировать привлечение и линейное коммитирование эндогенных стволовых клеток и клеток-предшественников для усиления регенеративного потенциала. Путем введения определенных сил в определенное время резидентные регенеративные клетки сухожилия могут быть коммитированы к дифференцировке в специфические линии и созданию определенного типа ткани [1].

Многие типы клеток реагируют на механические раздражители, такие как остеоциты, хондроциты, фибробласты, кератиноциты, стволовые клетки и др. Механизмы клеточной чувствительности и реагирования на механические нагрузки — это взаимодействия типа клетка-клетка, клетка-матрикс и клетка-просвет (например, сосуда) посредством рецепторов клеточной поверхности, интегринов, адгезионных комплексов и активируемых растяжением ионных каналов [2]. Механотрансдукция как преобразование механических стимулов в клеточный и молекулярный ответ представляет собой основной компонент адаптивной способности тканей в ответ на механические раздражители и подразумевает наличие в клетке механизма для восприятия сигнала. Клетки могут подвергаться воздействию различных микромеханических раздражителей, причем точная природа раздражителя зависит как от свойств самих клеток, так и от взаимодействия между механическим сигналом и внеклеточным матриксом (ВКМ) ткани. К механическим стимулам относятся напряжение, сжатие и сдвиг, гидростатическое давление, вибрация и движение жидкости параллельно клеточной мембране [1]. Экспрессия генов является меха-

Список сокращений

ВКМ — внеклеточный матрикс МСК — мезенхимальные стромальные клетки НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты ОТП — обогащенная тромбоцитами плазма AGE (advanced glycation end product) конечные продукты гликирования EGF (epidermal growth factor) — эпидермальный фактор роста FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов GDF5 (growth differentiation factor 5) фактор роста и дифференцировки 5 MMP (matrix metalloproteinases) матриксные металлопротеиназы PDGF (platelet derived growth factor) тромбоцитарный фактор роста SDF-1 α (stromal cell derived factor-1 α) стромально-клеточный фактор роста SNP (single nucleotide polymorphism) однонуклеотидный полиморфизм TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) трансформирующий фактор роста β1 VEGF (vascular endothelial growth factor) фактор роста эндотелия сосудов

низмом динамического контроля физиологических процессов. Физиологические адаптации к стрессовым стимулам тренировочных упражнений отражают молекулярные изменения, отчасти объясняемые изменениями в экспрессии генов [3].

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) костного мозга воспринимают силовое воздействие, в частности прямое напряжение мембраны, в отличие от напряжения сдвига жидкости, испытываемого преимущественно остеоцитами [4]. Поскольку МСК костного мозга могут дифференцироваться в различные типы тканей, включая адипозную ткань, хрящ, сухожилие и кость, понимание оптимальных для линейного коммитирования параметров нагрузки имеет решающее значение для включения физических стимулов в тканевую инженерию. Исследование ex vivo показало, что прямая мембранная деформация ограничивает адипогенез из МСК, обеспечивая больший пул клеток-предшественников, доступных для дифференцировки в хрящ, кость или сухожилие [5].

Термин «механотерапия» определен как «применение механических средств для лечения болезней» [6]. Почти каждое физиотерапевтическое вмешательство в ортопедической реабилитации включает в себя механические силы, создаваемые наружно (например, во время суставной или тканевой мобилизации) или внутренне с помощью лечебной физкультуры. Комбинация механотерапии с биологически активными соединениями приводит к быстрому увеличению внутриклеточной концентрации кальция, индукции экспрессии циклооксигеназы-2 и высвобождению простагландина Е2 в клетках скелетных мышц. Ингибирование этого сигнального каскада путем введения блокаторов кальциевых каналов или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до начала механотерапии может отрицательно влиять на адаптивные реакции. У пациентов, принимавших НПВП до начала механотерапии, наблюдалось ослабление адаптивного ответа костей, мышц и сухожилий [1].

Восстановление функции после травм сухожилий требует восстановления не только непрерывности сухожильных волокон, но и механизма скольжения между сухожилием и смежными анатомическими структурами, такими как кости, суставы, паратенон и сухожильные оболочки. Особенно это касается более серьезных травм, связанных с раздавливанием или травмированием, когда повреждение соседних тканей создает наиболее благоприятную среду для развития фиброза. Подобно многим другим тканям сухожилия заживают путем отложения рубцовой ткани в месте повреждения. В то время как начальное образование рубца между концами сухожилия обеспечивает физическую непрерывность в месте разрушения, пролиферация рубца между сухожилием и соседними тканями нежелательна, поскольку такое соединение препятствует нормальному скольжению и функционированию сухожилия. Образование спайки приводит к потере движения, формированию контрактуры и функциональной инвалидности [7].

Повреждения сухожилия

Исторически лечение тендинопатии было сосредоточено на лечении выявляемого воспаления, в то время как при хронических повреждениях сухожилия гистологические исследования показали отсутствие воспалительных клеток. Большинство хронических повреждений сухожилий являются дегенеративными, с изменением образования коллагена и фиброзом. Новое понимание патологии хронической тендинопатии привело к нескольким новым минимально инвазивным интервенционным методам лечения. Чрескожная игольная тенотомия, также известная как фенестрация сухожилий, используется в ортопедии для разрушения дегенеративных тканей сухожилий, создания кровотечения и инициации заживления [8]. Ее проводят с ультразвуковым наведением, чтобы обеспечить точное расположение иглы и уменьшить осложнения. Точно так же для лечения патологии сухожилий используют инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), кондиционированной аутологичной плазмы или аутологичной крови. Эти процедуры направлены на преобразование хронической аномалии сухожилия в острое повреждение с большим лечебным потенциалом. На их эффективность влияют изменения в методике (инъекция под ультразвуковым контролем или по опознавательным точкам, объем инъекции, время проведения процедуры по отношению к моменту травмы, число процедур, количество лейкоцитов, использование активаторов) [9]. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование «Tendon Fenestration Versus Surgery for the Treatment of Chronic Lateral Epicondylosis» (идентификационный номер NCT02710682) по сравнению эффективности фенестрации под ультразвуковым контролем и открытой хирургической операции у пациентов с хроническим латеральным эпикондилитом (теннисным бурситом) локтевого сустава без улучшения после минимального консервативного лечения (включая покой, эксцентрические и концентрические упражнения и инъекции глюкокортикоидов) в течение 6 мес [10].

Теноциты (сухожильные фибробласты) — основной тип клеток сухожилий — заключены в плотно упакованные параллельные пучки в основном коллагена I типа. Когда сухожилия находятся под натяжением, теноцит испытывает сжатие и сдвиговые силы в направлении растягивающей нагрузки. Теноцит является механочувствительной клеткой со специфическими транскрипционными реакциями на недогрузку, физиологическую нагрузку и перегрузку. Недостаточная нагрузка снижает экспрессию нескольких белков матрикса, включая коллаген, аггрекан, декорин и фибронектин, в то время как перегрузка вызывает повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов, простагландинов и матриксных металлопротеиназ. Физиологическая нагрузка поддерживает матриксный гомеостаз с пролиферацией теноцитов и выработкой компонентов матрикса в соответствии с нагрузкой. Для гомеостаза и восстановления тканей требуются определенные диапазоны механических нагрузок [11].

Изменчивость протоколов после хирургической процедуры также может влиять на ее результат.

В литературе существует значительная вариабельность и отсутствует консенсус относительно оптимального протокола регенеративной реабилитации при тендинопатии. Систематический анализ 60 рандомизированных клинических и проспективных когортных исследований регенеративных процедур для лечения тендинопатии выявил различия между ними по использованию криотерапии, НПВП до и/или после процедуры, рекомендациям по применению обезболивающих препаратов, иммобилизации и продолжительности отдыха [9]. Исследования охватывали широкий спектр ортопедических состояний (тендинопатия ахиллова сухожилия, надколенника, подколенных сухожилий вращающей манжеты, тендинопатия ягодичной мышцы, подошвенный фасциит, латеральный эпикондилит). Во всех исследованиях, включенных в обзор, применяли внутрисухожильные инъекции, за исключением двух, где инъекция была направлена в субакромиальное пространство [12, 13]. Многие из опубликованных исследований не содержат протоколов реабилитации в разделе «Методы», или протокол представлен в сокращенном виде без подробного описания всех переменных. Неоднородность результатов не позволила объединить их и выявить корреляцию рекомендаций по реабилитации с результатами [9].

Исходя из экспериментальных данных, описаны три последовательные фазы заживления сухожилий — воспалительная, пролиферативная (фибробластная) и ремоделирующая. Сразу после травмы запускается каскад коагуляции, в результате которого агрегация тромбоцитов и фибриновый сгусток способствуют гемостазу. Агрегация тромбоцитов приводит к высвобождению хемотаксических факторов, включая трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β, TGF-β) и тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor, PDGF). Высвобождение этих факторов в первую очередь способствует миграции нейтрофилов из внешних (кровоснабжение) и внутренних (сухожильные оболочки, паратендон, смежные анатомические структуры) источников в место повреждения. Эти клетки фагоцитируют некротическую ткань и сгусток и удаляют любые бактерии, которые могут присутствовать. Затем TGF, PDGF, фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF) и эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) привлекают к месту повреждения макрофаги и лимфоциты. Эти клетки способствуют ангиогенезу и секретируют факторы, которые привлекают к месту повреждения фибробласты. Во время фибробластической фазы фибробласты пролиферируют вокруг места повреждения и синтезируют коллаген и другие компоненты ВКМ. Во время фазы ремоделирования вновь продуцированные волокна коллагена становятся организованными продольно вдоль оси сухожилия. Фибробласты являются основными структурными клетками в процессах фиброзного заживления и ключевыми клетками, ответственными за отложение коллагена и образование рубцов [7].

Постпроцедурные рекомендации в воспалительной фазе

В большинстве исследований после процедуры физическая активность была ограничена. Исследования варьировали по активности и длительности периода ограничения. Продолжительность ограничения активности варьировала от 24 ч до 3 нед. В 23% исследований пациенты находились под наблюдением в течение 10-60 мин после процедуры и получили инструкции не двигать сухожилием. После процедур на верхних конечностях в двух исследованиях был рекомендован слинг для рук: в одном протоколе на 15 мин после процедуры, в другом продолжительность иммобилизации не указана. В одном исследовании на сухожилие надколенника компрессионная повязка была наложена на 24 ч. Только 3 исследования установили ограничения по весу, все после инъекции ОТП или аутологичной крови в подошвенную фасцию. В одном исследовании рекомендовалось не стоять на пораженной ноге в течение первого дня, а в двух — в течение 72 ч. В одном случае после инъекции ОТП пациенты с подошвенным фасциитом 2 нед. носили ботинок для контроля движения голеностопного сустава при ходьбе, но в остальном нагрузку на ногу не ограничивали. В некоторых исследованиях продолжительность ограничения активности не указана или протокол ограничивал активность с момента, когда она усугубляла симптомы или вызывала боль [9].

Воспалительная фаза обычно длится до 4–7 дней. На этом этапе эритроциты и воспалительные клетки попадают в место повреждения. Моноциты и макрофаги удаляют некротический мусор из поврежденных тканей, а теноциты мигрируют в рану, чтобы участвовать в процессе заживления. Пролиферативная фаза характеризуется протеолитической деградацией поврежденной ткани, усиленной неоваскуляризацией, образованием грануляционной ткани и стимуляцией пролиферации фибробластов, синтезирующих коллаген. Эта фаза переходит в фазу созревания около 6-й нед. Во время фазы созревания функциональная ткань нарастает по мере увеличения выработки коллагена I типа, образующего основу здоровых сухожилий. Ремоделирова-

ние, соразмерное механическому напряжению, с поперечной сшивкой коллагеновых фибрилл может длиться до 1 года после травмы. Реабилитация после операции или регенеративных инъекций также может быть разделена на 3 фазы, если брать за основу 3 фазы заживления. Это позволяет клиницистам ставить различные цели в соответствии с каждой фазой лечения. Цели реабилитации во время воспалительной фазы — это главным образом контроль боли и защита тканей. Ростовые факторы активируются во время процесса заживления, и воспалительная реакция может перекрывать действие анаболических факторов на ранних этапах заживления. Традиционные методы лечения травм мягких тканей, такие как криотерапия и НПВП, не рекомендуются после регенеративной процедуры, инициирующей воспалительный каскад. Использование НПВП для лечения тендинопатии является спорным при хронической тендинопатии, когда микроскопические признаки воспаления отсутствуют. Многие авторы рекомендуют избегать приема НПВП до и после регенеративных процедур, чтобы обеспечить развитие воспалительной фазы. В крысиной модели хирургически восстановленных сухожилий ротаторной манжеты применение НПВП снизило биомеханическую силу восстановленного сухожилия [14]. Для контроля боли и предотвращения чрезмерной нагрузки на сухожилие рекомендуются альтернативные анальгетики и покой [9].

Большинство рассмотренных клинических исследований предписывают период абсолютного или относительного покоя во время острой воспалительной фазы, чтобы защитить сухожилие в этот уязвимый период. Рекомендации варьируют от недопущения любых физических нагрузок до ограничения повторяющихся движений, поднятия тяжестей и недопущения действий, вызывающих боль. Продолжительность ограничения активности варьировала, но в большинстве исследований составляла первые 48 ч. Ни одно исследование не демонстрирует улучшение результатов с ограничением активности после регенеративной процедуры. В хирургической литературе ранняя мобилизация рекомендуется, чтобы избежать контрактур и функциональных нарушений. Клинические исследования также показали ускоренное выздоровление и снижение частоты разрывов с ранней лечебной физкультурой после нехирургического лечения ахиллова сухожилия [9].

После острой воспалительной фазы цель реабилитации должна сместиться и сосредоточиться на контролируемой нагрузке на сухожилие, так как механическая стимуляция влияет на ранние фазы формирования сухожилия.

Реабилитация в пролиферативной фазе

Растяжение рекомендовано после процедуры в 33 (55%) исследованиях, а упражнения на укрепление мышц в рамках физиотерапии были частью протокола 25 (41,7%) исследований. В одном исследовании указано, что реабилитация и физическая терапия «не прописаны и не разрешены» [15], а в двух исследованиях прописана программа домашних упражнений без указания их направленности — на растяжение или на укрепление. Из 44 исследований, где пациенты получали одну инъекцию, растяжение рекомендовано в 26 (59%) исследованиях. Только в 3 исследованиях подробно описан тип предписанного растяжения (изометрическое, эксцентрическое и «мягкое пассивное»). В 14 исследованиях не указано, когда начинать растяжение, в других исследованиях растяжение начинали через интервал времени от 24 ч до 1 нед. Из 16 исследований, где пациенты получили серию инъекций, 8 включали в себя программу растяжения. Растяжение начинали через интервал времени от 24 ч до 8 нед. после 1-й инъекции. В 24 исследованиях с одной или несколькими процедурами протокол растяжения не упоминался [9].

Укрепляющие программы были частью протокола реабилитации в 27% исследований, но ни в одном — с одной инъекцией. Большинство укрепляющих программ началось через 2 нед. после процедуры. Другие исследования предлагали укрепляющие программы через 5-7 дней и через 3-4 нед. после процедуры. Исследования с серией инъекций включали укрепление в протокол реабилитации начиная с 48 ч, через 3-4 нед., 2 мес и 3 мес после 1-й инъекции. В 6 исследованиях с одной инъекцией программа укрепления была частью протокола реабилитации, но без указания, когда начаты упражнения на укрепление. В 31 (52%) исследовании (единичные и множественные процедуры) не указано, была ли выполнена программа укрепления или не было назначено никакого реабилитационного лечения, но в 3 работах указывалось, что реабилитация пациентов включала в себя программу лечебной физкультуры на дому или «программу тренировок» без дополнительных подробностей [9].

Эксцентрические упражнения (связанные с эксцентрическим [плиометрическим] сокращением мышцы под воздействием внешней нагрузки с увеличением длины, например при опускании груза) использовались для укрепления мышц в 17 (28%) исследованиях, в основном при ахилловой тендинопатии. В 9 случаях они были начаты менее чем через 6 нед. после процедуры и в 6 случаях сроки не были указаны. В одном исследовании пациенты выполнили программу эксцентрического растяжения.

Изометрические, концентрические, изотонические и «легкие силовые упражнения» использовались для укрепления мышц. В одном исследовании участники прошли программу тренировок с постепенным усилением — от изометрических до концентрических и эксцентрических упражнений на укрепление. Другие реабилитационные протоколы делали акцент на координацию, проприоцепцию или равновесие, глубокий массаж тканей/массаж с поперечным растиранием, воздействие на триггерную зону и электростимуляцию. В 11 случаях протокол реабилитации контролировал физиотерапевт. В одном исследовании протокол указывал, что «реабилитация и физиотерапия не были ни предписаны, ни разрешены». В 3 исследованиях физиотерапия не назначалась; два других допустили домашнюю программу лечебной физкультуры, но указали, что физиотерапия не назначалась [9].

На ранних этапах пролиферативной фазы нагрузка на сухожилие должна проводиться в виде мягкого, продолжительного растяжения во избежание перегрузки сухожилия. Исследования варьировали в зависимости от того, когда начинали программу растяжения — от 24 ч до 1 нед. после одной регенеративной процедуры. В большинстве клинических исследований растяжение предписано как часть протокола реабилитации. Не существует единого мнения относительно оптимального типа растяжения (статического, динамического, баллистического, проприоцептивного нейромышечного). Статическое растяжение, которое включает в себя удлинение мышцы до ощущения растяжения и удерживание мышцы в удлиненном положении в течение некоторого времени в раннем периоде реабилитации, вероятно, безопаснее из-за минимальной скорости движения по сравнению с другими типами растяжения [16].

Укрепляющие упражнения увеличивают нагрузку на сухожилие, и в большинстве исследований укрепление мышц начинали через 2 нед. после процедуры. Тип напряжения, накладываемого на сухожилие, может иметь значение, однако большинство протоколов в обзоре W.I. Sussman и соавт. [9] не содержат указаний ни на тип мышечного сокращения (изометрическое, изокинетическое, изотоническое), ни на предписанную фазу изотонического сокращения (эксцентрическое или концентрическое). Силовые тренировки мышц бедра с закрытой кинетической цепью значительно превосходят упражнения с открытой кинетической цепью в увеличении силы. Некоторые авторы защищали программу постепенного усиления [17], но только один протокол в этом обзоре начался с программы изометрического усиления, которая перешла к концентрической, а затем эксцентрической тренировке [18].

Эксцентрические упражнения наиболее часто назначают при тендинопатии, но они могут оказывать гиповаскулярное воздействие на микроциркуляцию в сухожилиях. Если эксцентрическое усиление начинается слишком рано после процедуры, гиповаскулярный эффект может ослабить каскад заживления. Кроме того, бо́льшая сила эксцентрических сокращений по сравнению с другими типами мышечных сокращений может привести к перегрузке сухожилия, если начинать программу реабилитации слишком рано.

Изометрические сокращения — наиболее безопасный тип укрепления на начальном этапе — уменьшают боль в сухожилиях и улучшают работу мышц. На ранних этапах реабилитации пациенты могут выполнять изометрические упражнения, чтобы уменьшить боль, даже если сухожилие болезненно и трудно поддается нагрузке [19].

Эксцентрическое напряжение предписывают для стимулирования поперечной сшивки коллагеновых волокон и облегчения ремоделирования сухожилия, хотя преимущество эксцентрических программ по сравнению с другими программами активной реабилитации (например, концентрическим укреплением или растяжением) не подтверждено [20]. У пациентов с хроническим теннисным бурситом локтевого сустава эксцентрическая пограмма привела к более быстрому регрессу боли и увеличению мышечной силы [21]. Исследования, посвященные программам для тендинопатии надколенника и ахилловой тендинопатии, не выявили отличий концентрических тренировок от эксцентрических по эффективности, пиковой нагрузке на сухожилия и изменениям длины сухожилия [9].

Реабилитация в фазе ремоделирования

Конечная цель программы реабилитации — безопасное возвращение к обычным занятиям и/или спорту. По мере продвижения программы реабилитации пациент должен начать выполнять спортивные упражнения, и в этой терминальной фазе реабилитации акцент должен сместиться на силу, специфичную для спорта, что может включать в себя проприоцептивный тренинг, который уменьшает бесконтактные травмы подколенного сухожилия, надколенника и ахиллова сухожилия. Также плиометрические тренировки играют интегральную роль в развитии нервно-мышечного контроля, силы и предотвращении травм. Фаза ремоделирования или созревания начинается примерно на 6-й нед., когда начинает накапливаться коллаген I типа. В это

время можно безопасно приступить к эксцентрическому укреплению мышц, чтобы оптимизировать реорганизацию коллагена посредством механотрансдукции. Однако эксцентрическое усиление было частью протокола реабилитации только 17 (28%) из 60 клинических исследований, и в большинстве случаев оно началось до фазы ремоделирования. Спорт и оздоровительная активность были ограничены в 13 исследованиях и разрешены через 3-4 нед., 6 нед. или через 2 мес после процедуры. В 16 исследованиях указано, что возврат к нормальной активности или спорту был постепенным по мере переносимости. В одном из исследований пациенты получили по три инъекции ОТП с интервалом 15 дней, и им позволили вернуться к активности через 1 мес после 3-й инъекции; в других исследованиях было разрешено заниматься спортом через 1 мес и через 3 мес. Только 5% реабилитационных протоколов включают в себя проприоцепцию, упражнения на равновесие или координацию, и 7% — спортивные тренировки. Для скрининга пациентов и выявления лиц, предрасположенных к травмам, существуют валидированные критерии [22], но ни в одном из исследований, включенных в обзор W. I. Sussman и соавт. [9], не использовались функциональные скрининговые тесты, чтобы контролировать возвращение к активности.

Таким образом, в литературе отсутствует консенсус относительно оптимального протокола реабилитации после регенеративной процедуры. Систематический обзор W.I. Sussman и соавт. [9] указывает на значительную вариабельность рекомендаций и протоколов реабилитации после регенеративных инъекций или операций при тендинопатии. Во многих исследованиях нет подробной информации о протоколе реабилитации. Эта изменчивость и общая нехватка данных затрудняют заключение, что представляет собой идеальный протокол реабилитации.

Разделение периода реабилитации на фазы обеспечивает структурную основу для постпроцедурных рекомендаций и протоколов реабилитации, которые изменяются на разных этапах заживления сухожилий. Определение фаз заживления тканей после травмы может дать представление о том, что происходит на клеточном уровне. В целом, по данным литературы, механическое напряжение на сухожилие необходимо для оптимизации результатов. Нет единого мнения по поводу оптимальных сроков программы растяжения. Растяжение мышц может уменьшить кровоток, а пассивное растяжение вызывает прогрессирующее снижение микрососудистой перфузии в ахилловом сухожилии. Неясно, может ли это временное снижение перфузии сухожилия по-

влиять на результат после регенеративных процедур, если оно начато слишком рано. Авторы будущих исследований должны предоставить подробные рекомендации, в частности, касающиеся использования криотерапии, НПВП, немедленной иммобилизации, весовой нагрузки и ограничений после процедуры. Протокол реабилитации также должен быть подробным, включая время начала программы растяжения и укрепления, тип предписанного укрепления, контроль физиотерапевтом и какие-либо ограничения для возвращения к активности/спорту, так как прямое сравнение различных протоколов реабилитации было бы полезно для определения оптимального протокола реабилитации и клинической значимости различных переменных.

Около 12% пациентов, поступивших в ортопедические отделения, страдают диабетом. Существует бесспорная связь между диабетом и плохим заживлением повреждений связок и мышечно-сухожильных пластин. По-видимому, одной из основных причин этого является неферментативное гликозилирование (гликирование) молекул коллагена, наблюдаемое у пожилых и в диабетических популяциях, поскольку оно приводит к образованию конечных продуктов прогрессирующего гликирования (advanced glycation end product, AGE) [23].

Молекулярные аспекты регенерации и реабилитации при повреждении

Цели послеоперационной реабилитации — предотвращение развития перитендиновых спаек и контрактур суставов, защита целостности сухожилий и повышение прочности на разрыв восстановленного сухожилия. Улучшенные хирургические методы и схемы реабилитации привели к лучшим клиническим результатам. Тем не менее послеоперационное рубцевание и образование спаек все еще остаются частыми осложнениями. Вероятно, лучшее клиническое решение будет включать в себя не только лучшие протоколы послеоперационной реабилитации, но и оптимальную биологическую модуляцию заживления.

Синтез коллагена I типа, составляющего 90% сухожилий, активируется физическими упражнениями, а также во время ремоделирования сухожилий. Содействие выработке коллагена I типа может увеличить прочность сухожилий и их заживление. Фактор ТGF-β регулирует экспрессию маркеров теногенной дифференцировки теномодулина, тенасцина и декорина, которые играют критическую роль в формировании ткани сухожилий, заживления и адаптации сухожилий во время упражнений [24]. Используя протокол тренировки на выносливость,

S. Dex и соавт. [25] сравнили лишенных гена *Tnmd* мышей с мышами дикого типа и показали, что дефицит теномодулина значительно ухудшает их беговые характеристики во время тренировок из-за нарушения экспрессии группы генов, контролирующих поперечное сшивание коллагена I, которое приводит к неадекватной толщине и эластичности коллагеновых волокон. Исследование демонстрирует, что теномодулин является механочувствительной молекулой, важной для правильной адаптации сухожилий к физической нагрузке и поддержания структурно и функционально целостных коллагеновых волокон.

Вертикальная вибрация — это вибрация всего тела с механической нагрузкой, которая обычно используется в реабилитации и спортивных тренировках для увеличения мышечной силы. Вертикальная вибрация с частотой 10 Гц увеличивает экспрессию механочувствительного теногенного маркерного гена TNMD (tenomodulin) и коллагена типа I, но снижает экспрессию декорина в теноцитах. Экспрессия TGF-β1 повышалась в теноцитах после 3 дней воздействия вертикальной вибрации 10 Гц in vitro и через 3 нед. в ахилловых сухожилиях іп vivo у крыс. Ингибитор рецептора ТGF-β1 SB431542 снижает экспрессию теномодулина и коллагена I типа в теноцитах. Эти результаты означают, что вертикальная вибрация 10 Гц стимулирует анаболические эффекты в теноцитах путем увеличения экспрессии TGF-β1, что сопровождается увеличением экспрессии теногенных генов теномодулина и коллагена I типа, улучшает свойства (увеличивает жесткость) сухожилий и может минимизировать риск повторного повреждения связок/ сухожилий во время реабилитации [24].

Для скрининга ответа на силовые тренировки молодые мужчины выполняли упражнения на тренажёре для сгибания рук. Участники исследования провели 12-недельные силовые тренировки на сгибание и разгибание колена. Упражнения увеличили площадь поперечного сечения двуглавой мышцы плеча, четырехглавой мышцы и подколенных сухожилий. Анализировали экспрессию 800 микроРНК в биоптатах мышцы vastus lateralis до и через 3 ч после тренировки. Установлено, что 17 miR (особенно 23b-3p, 26a-5p, 32-5p, 148b-3p и 376a-3p) дифференциально экспрессируются у лиц с сильным и слабым ответом на исходном уровне, 23 miR (особенно let-7a-5p, 95, 148a-3p 376a-3p) и 26 miR (особенно 30d-5р и 376a-3р) — после острых и хронических силовых тренировок соответственно. Уровень экспрессии miR-95 снижался после физической нагрузки только у респондеров. Это означает, что микроРНК участвуют в адаптации к тренировкам [26].

Молекулярный механизм сухожильного фиброза

Во время воспалительной фазы воспалительные клетки продуцируют ряд факторов, активирующих фибробласты, которые регулируют выработку ВКМ. Компоненты ВКМ, включая фибриллярные коллагены, собираются в случайно организованные отложения. На этапе ремоделирования эти отложения реорганизуются в продольном направлении. Однако, несмотря на эту реорганизацию, сухожилие не восстанавливает полностью механическую прочность. Длительное воздействие воспалительных сигналов на фибробласты может привести к чрезмерной продукции компонентов ВКМ и образованию фиброзной ткани в виде шрамов и спаек сухожилий. Клетки, способствующие образованию рубцовой ткани в сухожилиях, происходят из внешних и внутренних источников. Внешние клетки — это фибробласты, которые проникают извне сухожилия, в то время как внутренние клетки являются резидентными теноцитами. Независимо от источника фибробласты активируются TGF-β1, основным фактором роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), фактором роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), инсулиноподобным фактором роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и остеогенными белками BMP2/4/7 (bone morphogenetic protein 2/4/7). И внутренние теноциты, и внешние фибробласты оболочки сухожилия продуцируют TGF β 1, и эта продукция активируется в микросреде поврежденного сухожилия. Кроме того, усиливается продукция рецептора TGF-β1, что потенциально предрасполагает сухожилие к образованию спаек [7].

Фактор bFGF активируется в теноцитах и фибробластах оболочки сухожилия после его повреждения. Стерильные фибриновые матрицы с bFGF, имплантированные на заживающие сухожилия, увеличивают васкуляризацию, клеточность и формирование спаек, поэтому применять факторы роста в клинике следует с осторожностью.

Фактор СТGF, также называемый ССN2, опосредует сигналы ТGF-β1 и стимулирует резидентные стволовые клетки/клетки-предшественники в сухожилиях, что приводит к усилению заживления. Фактор СТGF, введенный в рассеченные сухожилия с помощью нового пористого шовного материала в качестве механизма устойчивой доставки, дал положительные эффекты. Гистологическое исследование и анализ экспрессии генов продемонстрировали отсутствие вредного воспаления и спаек, связанных с другими системами доставки [27].

Фактор IGF конститутивно экспрессируется теноцитами здорового сухожилия и активируется

после повреждения. Исследования in vitro показали, что IGF-I и IGF-II стимулируют синтез коллагена I типа и протеогликанов, а также пролиферацию фибробластов в сухожилиях. В модели повреждения ахиллова сухожилия кролика однократное применение ОТП в месте разрыва сухожилия повышало экспрессию IGF-I во время заживления и ускоряло его.

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) стимулирует эпителизацию, синтез коллагена и ангиогенез в поврежденных тканях, способствуя, в конечном итоге, образованию рубцовой ткани. Повышенная продукция VEGF в месте восстановления сухожилия совпадает с фазой неоваскуляризации процесса заживления сухожилий.

Исследования *in vitro* показали, что фактор PDGF увеличивает клеточную пролиферацию и синтез коллагена в клетках сухожилий. В модели восстановления *in vivo* повреждения сухожилий собачьих сгибателей высвобождаемый из фибринового матрикса PDGF стимулировал усиление клеточной пролиферации и ремоделирование коллагена. Доставка PDGF приводила к увеличению плотности клеток, пролиферации клеток и экспрессии мРНК коллагена I типа. Доставка факторов роста с помощью фибринового матрикса может ускорять заживление и восстановление сухожилия сгибателей в клинических условиях.

Манипулирование уровнями цитокинов в месте повреждения/восстановления тканей является привлекательным подходом, однако вряд ли он станет панацеей для этой сложной клинической проблемы. Во-первых, взаимодействия между различными цитокинами чрезвычайно сложны и находятся за пределами текущего уровня нашего понимания. Во-вторых, цитокины, как и большинство других биологических систем, имеют встроенный уровень избыточности, поэтому маловероятно, что ингибирование одного провоспалительного белка уменьшит степень рубцевания в конкретном месте. В-третьих, действие цитокинов зависит от концентраций этих белков в месте повреждения. В-четвертых, роль каждого цитокина, по-видимому, строго зависит от момента времени, будучи эффективным только в узком окне процесса [7].

Клеточные технологии в терапии дефектов сухожилий

У большинства костно-мышечных тканей взрослых отсутствует способность к регенерации, поэтому повреждение восстановливается за счет фиброзной соединительной ткани, образующей рубец с низкими механическими, физиологическими и функциональ-

ными свойствами. Регенеративная медицина открыла возможность полного заживления поврежденных или дегенерировавших костно-мышечных тканей у пациентов с ограниченным потенциалом восстановления, в том числе при таких состояниях, как травмы, при которых для заживления используют растяжение связок и фенестрацию сухожилий. К регенеративным методам лечения, которые в настоящее время используются или разрабатываются для этих состояний, относят введение стволовых клеток, клеток-предшественников или биологически активных молекул и имплантацию биоинженерных скаффолдов или тканей. После регенеративной терапии пациентам требуется реабилитация, чтобы наилучшим образом использовать свою восстановленную анатомию и вновь обретенные способности. Одной из основных схем лечения, которую физиотерапевты используют для стимулирования заживления тканей, является механотерапия, которая в сочетании с регенеративной терапией дает аддитивные или даже синергические эффекты. В регенеративной реабилитации механотерапия активирует специфические биологические реакции, усиливающие интеграцию, заживление и репаративную способность имплантированных клеток, биоинженерных скаффолдов и тканей [1].

Плохие структурные, механические и функциональные свойства восстановленных сухожилий можно улучшить с помощью адъювантной биологической терапии. Например, фибриновый герметик, полученный из крови, делает возможной анатомическую реконструкцию с меньшим повреждением мягких тканей, чем шовный материал. Сравнение методов восстановления анатомической целостности сухожилия с помощью наложения на него чрескожного шва со склеиванием сухожилия фибриновым клеем не обнаружило существенных различий в отношении окружности голени, инвалидизации и функционирования при среднем периоде наблюдения 63 мес. Однако фибриновые клеи только обеспечивают адгезивные свойства, но в них отсутствуют регуляторные факторы. Фибриновый матрикс, обогащенный тромбоцитами, содержит смесь сигнальных факторов, необходимых для клеточной пролиферации и заживления сухожилия, стимулирующих синтез коллагена и обеспечивающих рост здоровых тканей. У пациентов, подвергшихся хирургической операции на ахилловом сухожилии с применением фибринового матрикса, обогащенного тромбоцитами, через 6 мес наблюдали более значительное функциональное улучшение, чем у пациентов, не получивших тромбоцитарного фибрина [28].

Учитывая низкую клеточность сухожилий, клеточная терапия представляется перспектив-

ным подходом к их восстановлению. Коллагеновый гелевый пластырь, засеянный МСК костного мозга, в качестве механизма доставки для восстановления сухожилий улучшил прочность и жесткость в экспериментальной модели по сравнению с контролем. Добавление фактора GDF5 (growth differentiation factor 5) или ОТП к гелевым пластырям, засеянным МСК костного мозга, максимально увеличило прочность сухожилий, получивших эту комбинацию. Интересно, что сухожилия, обработанные только МСК или GDF5, не продемонстрировали улучшения по сравнению с контролем [7].

Адипозные МСК, доставляемые в тканеинженерном клеточном патче, способствуют противовоспалительным эффектам посредством повышения уровня экспрессии макрофагов М2. Дизайн искусственных тканей, предназначенных для замены поврежденной или нефункциональной ткани, должен имитировать анатомические и механические свойства каждого отдельного сухожилия. Конечная цель заключается в создании биоинженерного конструкта сухожилия, способного передавать нагрузки при сохранении естественной механики скольжения. Исследования тканевой инженерии сухожилий продолжаются с использованием биологического (децеллюляризованные сухожилия, слизистая оболочка тонкой кишки, пупочная вена человека, свиньи, крупного рогатого скота, лошади) или биосовместимого синтетического каркаса. Эти материалы выбираются по биосовместимости, деградабельности, пористости, профилям клеточной адгезии и механическим свойствам. Например, вязаный шелкоколлагеновый каркас, интегрированный со стромально-клеточным фактором роста 1α (stromal cell derived factor-1a, SDF-1a), увеличил экспрессию коллагенов I и III и уменьшил воспалительный ответ во время заживления сухожилия. Добавление bFGF приводит к повышенной экспрессии потенциально полезных для заживления сухожилий медиаторов коллагена, фибронектина и бигликана [7].

МСК улучшают заживление сухожилий за счет антиапоптотического эффекта, дифференцировки теноцитов и продукции сигнальных факторов. В. Е. Stein и соавт. [29] сообщили об отличных результатах открытой реконструкции сухожилий без повторного разрыва у пациентов, получавших инъекцию аспирата костного мозга, состоящего в основном из МСК и факторов роста. Только у одного пациента наблюдалось поверхностное расхождение раны через 30 мес.

ОТП оказывает несколько эффектов на заживление сухожилий, в том числе высвобождение биоак-

тивных молекул и ростовых факторов, необходимых для процесса заживления [30]. Применение стратегии, основанной на ОТП, компенсирует недостаток кровоснабжения. Большая часть эффективности ОТП основана на доставке ангиогенных факторов, таких как VEGF, FGF2, ангиопоэтин-1, EGF [31]. ОТП содержит более 300 биологически активных белков, в том числе ростовые факторы VEGF, IGF, PDGF, TGF-β и EGF, а также тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (platelet-derived endothelial cell growth factor, PDEGF), которые улучшают заживление сухожилий, стимулируя воспалительный ответ и приводя к раннему отложению коллагена [32]. Пациенты, получившие ОТП, лучше выполняют изокинетические упражнения и движения голеностопного сустава [33]. J. Alsousou и соавт. [34] анализировали биоптаты сухожильной ткани из области заживления ахиллова сухожилия у пациентов с острым разрывом ахиллова сухожилия через 6 нед. после лечения ОТП. Образцы биоптатов пациентов, получавших ОТП, имели улучшенное гистологическое качество с лучшим отложением коллагена I, более высоким содержанием гликозаминогликана, сниженной клеточностью и меньшей васкуляризацией.

Мало что известно о распределении инъекционного раствора и о том, будет ли он проникать в другие места после инъекции. В то время как мягкие активные движения могут увеличить распределение ОТП и факторов роста, минимизация чрезмерного движения теоретически позволит локальную активность ОТП. Обследование пациентов, которые получили инъекции ОТП или аутологичной крови для лечения тендинопатии, показало, что в 98% случаев инъецированный материал распространяется более чем на 2 см от места инъекции. Мало известно также и о влиянии протоколов постинъекционной реабилитации на распределение инъекций. В 23% рассмотренных исследований пациентам был рекомендован покой в течение первых 10-60 мин после процедуры. В 5% исследований была ограничена весовая нагрузка на ногу. Неясно, влияют ли иммобилизация и ограничение весовой нагрузки на клинические исходы. Биоактивные агенты ОТП могут усиливать послеоперационное заживление сухожилий с помощью ранней функциональной реабилитации. В исследовании применения ОТП для лечения хронической тендинопатии надколенника худшие результаты имели пациенты, которые не выполняли программу растяжения и укрепления мышц после процедуры [9].

Аденовирусные векторы эффективно доставляют трансгены в сухожилие сгибателей кролика. Опосредованный аденовирусом трансфер гена *BMP14* уско-

ряет заживление и увеличивает прочность сухожилий на растяжение в крысиной модели повреждения ахиллова сухожилия без неблагоприятного иммунологического ответа на аденовирусный вектор, локальная продукция фактора ВМР14 не вызывает нежелательного эктопического образования кости или хряща в сухожилии [35].

Продолжает расти популярность ОТП в лечении ортопедических травм [36]. Тромбоциты секретируют более 1500 различных белков, включая ростовые факторы, цитокины и хемокины, выполняющие множество функций, в частности привлечение, пролиферацию и созревание клеток, регенерацию сухожилий, связок, мышц, костей и хрящей. Высвобождение ростовых факторов способствует заживлению сухожилий путем привлечения воспалительных клеток, усиления пролиферации теноцитов и увеличения продукции коллагена в месте повреждения. К ним относятся VEGF-A, IGF-1, TGF-β1, PDGF-В (platelet-derived growth factor-В) и интерлейкин-1β (interleukin-1β, IL-1β). ОТП представляет собой аутологичный источник этих и других факторов роста, которые могут улучшить восстановление и регенерацию медиальных повреждений мениска и ингибируют негативные воспалительные эффекты остеоартрита на хондроциты [37].

Болезнь ротаторной манжеты — это общий термин, который используют для описания синдрома ущемления, субакромиальной/субдельтовидной бурсальной патологии, тендинопатии ротаторной манжеты и разрыва ротаторной манжеты. Болезнь ротаторной манжеты является распространенным заболеванием сухожилий, которое связано с болью в плече и функциональной инвалидностью. Распространенность разрывов ротаторной манжеты среди населения в целом составляет около 20%, увеличиваясь с 10% на шестом десятилетии жизни до 50% на девятом десятилетии. Помимо старения, факторы риска дегенеративных разрывов включают генетическую предрасположенность и перегрузки плеча (например, у спортсменов). Травма вращающей манжеты может потребовать значительного времени на восстановление и реабилитацию или даже преждевременно завершить карьеру спортсмена [38]. Патология ротаторной манжеты является клиническим синдромом, поскольку структурные дефекты обнаружены при визуализации у бессимптомных лиц. Следовательно, определение случая патологии ротаторной манжеты должно учитывать как клинические проявления, так и структурный дефект. Бессимптомные разрывы ротаторной манжеты имеются у 40% людей старше 50 лет, у 54% лиц старше 60 и у 65% старше 70 лет. У многих из этих индивидов процесс

будет прогрессировать до симптоматического разрыва ротаторной манжеты в будущем. Это следует учитывать в исследованиях, так как истинный контроль — это люди из общей популяции, которые не имеют не только симптомов, но и структурных признаков разрыва ротаторной манжеты. Патофизиология разрыва ротаторной манжеты описывается как внутренний дефект сухожилий, включая повышенную гибель теноцитов, высокую долю липидов, аберрантную микроструктуру структурных волокон и аномальные сосуды. Растет число доказательств наследственной предрасположенности к разрывам ротаторной манжеты. Так, частота и риск прогрессирования симптоматических и бессимптомных разрывов у братьев и сестер лиц с разрывом ротаторной манжеты выше, чем в общей популяции [39]. Идентифицированы 18 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP), ассоциированных с разрывом ротаторной манжеты [40–44]. В гене *TNC* (tenascin C), кодирующем маркер теноцитов тенасцин, 6 SNP (rs72758637, rs7021589, rs1138545, rs10759753, rs3789870, rs7035322) значимо ассоциированы с разрывами ротаторной манжеты. SNP rs1138545 варьирует аминокислотную последовательность в домене TNC-FNIII5, который связывается с факторами роста и интегринами во время заживления сухожилий [44].

Исследования генетических ассоциаций выявили высокодостоверные ассоциации между заболеванием ротаторной манжеты и SNP в 7 генах. Ген DEFB1 (defensin beta 1) кодирует антимикробный пептид дефензин-β1, который помогает предотвратить колонизацию эпителиальных поверхностей микробами. Вариант rs1800972 C>G, снижающий продукцию дефензина-β1, значительно чаще встречается у людей с заболеванием ротаторной манжеты. Ген ESRRB (estrogen-related receptor beta) кодирует белок, родственный рецептору эстрогена, который ингибирует сигналы эстрогена. In vitro продемонстрирована корреляция между дефицитом эстрогена и плохим заживлением сухожилий. Гены FGF3 (fibroblast growth factor 3) и FGF10 (fibroblast growth factor 10) участвуют в восстановлении тканей, включая сухожилия. Ген FGFR1 кодирует один из рецепторов факторов роста фибробластов [39]. Полногеномный анализ ассоциаций (genome wide association study, GWAS) выявил два SNP в генах SAP30BP и SASH1, связанных с разрывами вращающей манжеты [42]. Оба генных продукта, белок SASH1 (SAM and SH3 domain-containing protein 1) и белок SAP30BP (SAP30-binding protein), участвуют в процессе апоптоза [39].

Выявление генетических локусов, связанных с повреждением ротаторной манжеты, может пролить

свет на этиологию этого повреждения. Скрининг геномных ассоциаций у 8357 пациентов с повреждением ротаторной манжеты обнаружил, что SNP rs71404070 (T/A) высокодостоверно ассоциирован с повреждением ротаторной манжеты. Этот SNP расположен вблизи гена *CDH8*, который кодирует белок клеточной адгезии кадгерин-8. Ни rs71404070, ни какие-либо из 9 сцепленных с ним SNP не влияют на кодирующие области. Наличие одной копии А-аллеля риска rs71404070 увеличивает риск повреждения ротаторной манжеты на 29% по сравнению с генотипом Т/Т. Генотип по rs71404070 отчасти объясняет наследственный риск повреждения вращающей манжеты, но большая часть наследуемости остается без ответа. Возможно, повреждение ротаторной манжеты является полигенным признаком, и в этом случае идентификация других локусов может более полно объяснить наследуемость этого повреждения. Другая возможность состоит в том, что повреждение вращающей манжеты может быть генетически гетерогенным, т.е. могут быть различные типы травм, и SNP rs71404070 ответственен за риск для некоторых типов, но не для других. rs71404070 может быть использован в качестве диагностического маркера для выявления лиц с повышенным риском получения травмы и проведения профилактических мер для снижения этого риска [38].

С разрывом ротаторной манжеты ассоциированы полиморфизмы в генах ММР1 и ММР3, кодирующих матриксные металлопротеиназы ММР-1 и ММР-3. Вставка гуанина в позиции -1607 (rs1799750) гена MMP1 приводит к возникновению аллелей 1G и 2G. Среди пациентов носителями генотипа MMP1 1G/2G являются 50%, генотипа 2G/2G — 23%, среди индивидов без разрыва — 11 и 25% соответственно. Полиморфизм гена ММРЗ характеризуется присутствием 5 или 6 аденинов в позиции -10612 (rs3025058), носители генотипа MMP3 5A/5A также подвергаются большему риску разрыва ротаторной манжеты (среди пациентов таковых 23%, среди здоровых лиц — 6%); присутствие одного аллеля 5А обнаружено у 53% пациентов с разрывом ротаторной манжеты и у 41% здоровых лиц. Наибольший риск разрыва ротаторной манжеты несет гаплотип 2G/5A, у пациентов он встречается с частотой 66%. Пациенты с разрывом ротаторной манжеты чаще сообщали о наличии родственников, которые ранее проходили лечение по поводу разрывов ротаторной манжеты (30 против 6%) [45].

В патогенетическом процессе и регенеративной способности при разрыве ротаторной манжеты играют роль сателлитные клетки (резидентные стволовые клетки мышц). В них идентифицирован

551 дифференциально экспрессирующийся при разрыве ротаторной манжеты ген, экспрессия 272 из них повышена, 279 — снижена. Ключевыми регуляторами этой генной сигнатуры являются гены GNG13, GCG, NOTCH1, BCL2, NMUR2, PMCH, FFAR1, AVPR2, GNA14 и KALRN, каждый из которых регулирует сеть генов-мишеней. Например, GNG13-кальциевый сигнальный путь связан с денервационной мышечной атрофией, приводящей к разрыву ротаторной манжеты [46].

Часто встречаются травмы лодыжки, в том числе растяжения связок, деформации и другие суставные нарушения и нестабильность, особенно у спортсменов с осевой нагрузкой подошвенно-согнутой стопы. Выявление генетических локусов, связанных с этими повреждениями лодыжки, может пролить свет на их этиологию. Полиморфизмы (chr21:47156779:D) на 21-й хромосоме и rs13286037 на 9-й хромосоме ассоциированы с повреждением лодыжки ($p=3.8\times10^{-8}$ и $p=5,1\times10^{-8}$ соответственно). Локус chr21:47156779:D расположен в межгенной области — между генами COL18A1, SLC19A1 и PCBP3. Ген COL18A1 кодирует альфа-цепь коллагена типа XVIII, который является структурным компонентом сухожилий и связок. Ген SLC19A1 (solute carrier family 19) кодирует фолатный транспортер. Ген *PCBP3* кодирует белок, который связывает поли(С)последовательности в РНК. Сайт rs13286037 находится в интроне гена NFIB, который кодирует белок-репрессор транскрипции. Носители одной копии A-аллеля риска (генотип A/G) локуca chr21:47156779:D имели в 1,86 раза повышенный риск повреждения лодыжки по сравнению с лицами без аллелей риска (генотип G/G). Индивиды, несущие одну копию A-аллеля риска rs13286037, имели риск травмы лодыжки в 1,6 раза выше по сравнению с лицами без аллеля риска (генотип Т/Т). Для обоих генетических вариантов риск еще выше у людей, несущих две копии аллеля риска, но такой генотип встречается слишком редко, чтобы этот результат был статистически значимым. SNP rs35128680 может влиять на экспрессию соседних генов, так как он расположен в области связывания трех транскрипционных факторов (SMARCC1, TRIM28, MAX). Это исследование — первый полногеномный скрининг на травму лодыжки, который дает представление о генетической этиологии травм лодыжки и возможность информировать спортсменов об их генетическом риске такой травмы. В общей популяции увеличение относительного риска травмы лодыжки на 58 или 86% может не оправдывать изменения образа жизни. Однако для элитных спортсменов, участвующих в прыжковом спорте, этот уровень риска требует внимания в отношении режима тренировок, поскольку последствия травм

могут быть значительными. Генотип может влиять на риск травмы лодыжки, а также на степень тяжести травмы и скорость восстановления. Необходимы дополнительные исследования, чтобы решить, могут ли полиморфизмы chr21:47156779:D и rs13286037 использоваться в качестве диагностических и/или прогностических маркеров, чтобы предсказать, какие спортсмены несут повышенный риск травмы лодыжки. После этого могут быть приняты профилактические меры для снижения этого риска, что позволит снизить общую частоту травм [47].

Исследователи задокументировали ассоциации между некоторыми генами и состоянием здоровья, которые могут влиять на участие в спорте. Заболевания соединительной ткани и варианты коллагена COL1A1 (collagen, type I, alpha 1), ассоцированные с разрывом сухожилия, могут иметь генетическую основу и вызывать симптомы или травму во время нагрузки. Ген ACTN3 кодирует изоформу 3 альфаактинина, который является актинсвязывающим белком, высокоэкспрессируемым в быстро сокращающихся волокнах у спринтеров, стабилизирует сократительный аппарат скелетных мышц [47]. Его варианты могут быть связаны с улучшенными показателями в видах спорта, требующих длительной физической нагрузки. Например, мутация R577X в гене ACTN3 ассоциирована с острым растяжением голеностопного сустава [48, 49].

Заключение

Благодаря разработке усовершенствованных методик наложения швов и протоколов реабилитации улучшено восстанавление функциональных способностей после лечения травм сухожилий. Несмотря на эти улучшения, результат хирургического восстановления часто хуже, чем хотелось бы, из-за рубцов в месте травмы. В настоящее время не существует валидированных биологических агентов, которые могли бы использоваться в клинической практике для улучшения хирургического восстановления и снижения образования спаек. Представляется, что клеточная МСК-терапия в сочетании с ткане-

инженерными каркасами сможет дать клинически релевантные варианты в ближайшем будущем. Исследования и разработки этих моделей будут продолжаться, и доступ к быстро доступному и надежному тканеинженерному сухожилию может в конечном итоге стать реальным клиническим вариантом. Использование генной терапии и регуляции экспрессии цитокинов в области поврежденного сухожилия — еще одно перспективное направление текущих исследований.

Дополнительная информация Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

Th is study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, draft ing and revising the work, fi nal approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

- Thompson WR, Scott A, Loghmani MT, et al. Understanding mechanobiology: physical therapists as a force in mechanotherapy and musculoskeletal regenerative rehabilitation. *Phys Ther*. 2016;96(4):560–569. doi: 10.2522/ptj.20150224
- 2. Dunn SL, Olmedo ML. Mechanotransduction: relevance to physical therapist practice-understanding our ability to
- affect genetic expression through mechanical forces. *Phys Ther.* 2016;96(5):712–721. doi: 10.2522/ptj.20150073
- 3. Dias RG, Silva MS, Duarte NE, et al. PBMCs express a transcriptome signature predictor of oxygen uptake responsiveness to endurance exercise training in men. *Physiol Genomics*. 2015;47(2):13–23. doi: 10.1152/physiolgenomics.00072.2014

4. Metzger TA, Kreipke TC, Vaughan TJ, et al. The in situ mechanics of trabecular bone marrow: the potential for mechanobiological response. *J Biomech Eng.* 2015;137(1). doi: 10.1115/1.4028985

- 5. Sen B, Xie Z, Case N, et al. mTORC2 regulates mechanically induced cytoskeletal reorganization and lineage selection in marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):78–89. doi: 10.1002/jbmr.2031
- 6. Ambrosio F, Kleim, JA. Regenerative rehabilitation and genomics: frontiers in clinical practice. *Physical Therapy*. 2016;96(4):430–432. doi: 10.2522/ptj.2016.96.4.430
- Graham JG, Wang ML, Rivlin M, Beredjiklian PK. Biologic and mechanical aspects of tendon fibrosis after injury and repair. *Connect Tissue Res.* 2019;60(1):10–20. doi: 10.1080/03008207.2018.1512979
- 8. Jacobson JA, Yablon CM, Henning PT, et al. Greater trochanteric pain syndrome: percutaneous tendon fenestration versus platelet-rich plasma injection for treatment of gluteal tendinosis. *J Ultrasound Med.* 2016;35(11): 2413–2420. doi: 10.7863/ultra.15.11046
- Sussman WI, Mautner K, Malanga G. The role of rehabilitation after regenerative and orthobiologic procedures for the treatment of tendinopathy: a systematic review. *Regen Med.* 2018;13(2):249–263. doi: 10.2217/rme-2017-0110.8
- 10. Lungu E, Grondin P, Tétreault P, et al. Ultrasound-guided tendon fenestration versus open-release surgery for the treatment of chronic lateral epicondylosis of the elbow: protocol for a prospective, randomised, single blinded study. *BMJ Open.* 2018;8(6):e021373. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021373
- 11. Ingber DE. From mechanobiology to developmentally inspired engineering. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1759). pii: 20170323. doi: 10.1098/rstb.2017.0323
- 12. Shams A, El-Sayed M, Gamal O, Ewes W. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016;26(8): 837–842. doi: 10.1007/s00590-016-1826-3
- 13. Von Wehren L, Blanke F, Todorov A, et al. The effect of subacromial injections of autologous conditioned plasma versus cortisone for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(12):3787–3792. doi: 10.1007/s00167-015-3651-3
- 14. Chechik O, Dolkart O, Mozes G, et al. Timing matters: NSAIDs interfere with the late proliferation stage of a repaired rotator cuff tendon healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134(4):515–520. doi: 10.1007/s00402-014-1928-5
- 15. Montalvan B, Le Goux P, Klouche S, et al. Inefficacy of ultrasound-guided local injections of autologous conditioned plasma for recent epicondylitis: results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial with one-year follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):279–285. doi: 10.1093/rheumatology/kev326
- 16. Behm DG, Blazevich AJ, Kay AD, Mchugh M. Acute effects of muscle stretching on physical performance, range of motion, and injury incidence in healthy active

- individuals: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(1):1–11. doi: 10.1139/apnm-2015-0235
- 17. Van Ark M, Van Den Akker-Scheek I, Meijer LT, Zwerver J. An exercise-based physical therapy program for patients with patellar tendinopathy after platelet-rich plasma injection. *Phys Ther Sport*. 2013;14(2):124–130. doi: 10.1016/j.ptsp.2012.05.002
- 18. Guillodo Y, Madouas G, Simon T, et al. Platelet-rich plasma (PRP) treatment of sports-related severe acute hamstring injuries. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2015;5(4):284–288. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.284
- 19. Rio E, Kidgell D, Purdam C, et al. Isometric exercise induces analgesia and reduces inhibition in patellar tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2015;49(19):1277–1283. doi: 10.1136/bjsports-2014-094386
- 20. Frizziero A, Trainito S, Oliva F, et al. The role of eccentric exercise in sport injuries rehabilitation. *Br Med Bull*. 2014;110(1):47–75. doi: 10.1093/bmb/ldu006
- 21. Peterson M, Butler S, Eriksson M, Svardsudd K. A randomized controlled trial of eccentric vs concentric graded exercise in chronic tennis elbow (lateral elbow tendinopathy). *Clin Rehabil.* 2014;28(9):862–872. doi: 10.1177/0269215514527595
- 22. Dorrel BS, Long T, Shaffer S, Myer GD. Evaluation of the functional movement screen as an injury prediction tool among active adult populations: a systematic review and meta-analysis. *Sports Health*. 2015;7(6):532–537. doi: 10.1177/1941738115607445
- 23. Stolarczyk A, Sarzyńska S, Gondek A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Influence of diabetes on tissue healing in orthopaedic injuries. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(7): 619–627. doi: 10.1111/1440-1681.12939
- 24. Chen CH, Lin YH, Chen CH, et al. Transforming growth factor beta 1 mediates the low-frequency vertical vibration enhanced production of tenomodulin and type I collagen in rat Achilles tendon. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205258. doi: 10.1371/journal.pone.0205258
- 25. Dex S, Alberton P, Willkomm L, et al. Tenomodulin is required for tendon endurance running and collagen i fibril adaptation to mechanical load. *EBioMedicine*. 2017;20: 240–254. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.003
- 26. Ogasawara R1, Akimoto T, Umeno T, et al. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics*. 2016;48(4):320–324. doi: 10.1152/physiolgenomics.00124.2015
- 27. Li X, Pongkitwitoon S, Lu H, et al. CTGF induces tenogenic differentiation and proliferation of adipose-derived stromal cells. *J Orthop Res.* 2019;37(3):574–582. doi: 10.1002/jor.24248
- 28. Alviti F, Gurzì M, Santilli V, et al. Achilles tendon open surgical treatment with platelet-rich fibrin matrix augmentation: biomechanical evaluation. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(3):581–585. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.039
- 29. Stein BE, Stroh DA, Schon LC. Outcomes of acute Achilles tendon rupture repair with bone marrow aspirate concentrate augmentation. *Int Orthop.* 2015;39(5):901–905. doi: 10.1007/s00264-015-2725-7

30. Zhou Y, Wang JH. PRP treatment efficacy for tendinopathy: a review of basic science studies. BioMed. Res. Int. 2016;2016:9103792. doi: 10.1155/2016/9103792.

- 31. Jayaram P, Ikpeama U, Rothenberg JB, Malanga GA. Bone marrow-derived and adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in primary knee osteoarthritis: a narrative review. *PMR*. 2019;11(2):177–191. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.06.019
- 32. Yang X, Meng H, Quan Q et al. Management of acute Achilles tendon ruptures: A review. *Bone Joint Res.* 2018;7(10): 561–569. doi: 10.1302/2046-3758.710.BJR-2018-0004.R2
- 33. Zou J, Mo X, Shi Z. A prospective study of platelet-rich plasma as biological augmentation for acute Achilles tendon rupture repair. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9364170. doi: 10.1155/2016/9364170
- 34. Alsousou J, Thompson M, Harrison P, et al. Effect of platelet-rich plasma on healing tissues in acute ruptured Achilles tendon: a human immunohistochemistry study. *Lancet*. 2015;385(Suppl 1):S19. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60334-8
- 35. Lee CS, Bishop ES, Zhang R, et al. Adenovirus-mediated gene delivery: potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes Dis.* 2017;4(2):43–63. doi: 10.1016/j.gendis.2017.04.001
- 36. Hussain N, Johal H, Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics a review of the literature. *SICOT J.* 2017;3:57. doi: 10.1051/sicotj/2017036
- 37. Chirichella PS, Jow S, Iacono S, et al. Treatment of knee meniscus pathology: rehabilitation, surgery, and orthobiologics. *PMR*. 2019;11(3):292–308. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.08.384
- 38. Roos TR, Roos AK, Avins AL, et al. Genome-wide association study identifies a locus associated with rotator cuff injury. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189317. doi: 10.1371/journal.pone.0189317
- 39. Dabija DI, Gao C, Edwards TL, et al. Genetic and familial predisposition to rotator cuff disease: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(6):1103–1112. doi: 10.1016/j.jse.2016.11.038

- 40. Bonato LL, Quinelato V, Pinheiro AR, et al. ESRRB polymorphisms are associated with comorbidity of temporomandibular disorders and rotator cuff disease. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(3):323–331. doi: 10.1016/j.ijom.2015.10.007
- 41. Motta GR, Amaral MV, Rezende E, et al. Evidence of genetic variations associated with rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(2):227–235. doi: 10.1016/j.jse.2013.07.053
- 42. Tashjian RZ, Granger EK, Farnham JM, et al. Genome-wide association study for rotator cuff tears identifies two significant single-nucleotide polymorphisms. *J Shoulder Elbow Surgery*. 2016;25(2):174–179. doi: 10.1016/j.jse.2015.07.005
- 43. Teerlink CC, Cannon-Albright LA, Tashjian RZ. Significant association of full-thickness rotator cuff tears and estrogen-related receptor-β (ESRRB). *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(2):e31–35. doi: 10.1016/j.jse.2014.06.052
- 44. Kluger R, Burgstaller J, Vogl C, et al. Candidate gene approach identifies six SNPs in tenascin-C (TNC) associated with degenerative rotator cuff tears. *J Orthop Res.* 2017;35(4):894–901. doi: 10.1002/jor.23321
- 45. Assunção JH, Godoy-Santos AL, Dos Santos MC, et al. Matrix metalloproteases 1 and 3 promoter gene polymorphism is associated with rotator cuff tear. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(7):1904–1910. doi: 10.1007/s11999-017-5271-3
- 46. Ren YM, Duan YH, Sun YB, et al. Bioinformatics analysis of differentially expressed genes in rotator cuff tear patients using microarray data. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):284. doi: 10.1186/s13018-018-0989-5
- 47. Kim SK, Kleimeyer JP, Ahmed MA, et al. Two genetic loci associated with ankle injury. *PLoS One.* 2017;12(9): e0185355. doi: 10.1371/journal.pone.0185355
- 48. Shang X, Li Z, Cao X, et al. The association between the ACTN3 R577X polymorphism and noncontact acute ankle sprains. *J Sports Sci.* 2015;33(17):1775–1779. doi: 10.1080/02640414.2015.1012098
- 49. Mattson CM, Wheeler MT, Waggott D, et al. Sports genetics moving forward: Lessons learned from medical research. *Physiol Genom.* 2016;48(3):175–182. doi: 10.1152/physiolgenomics.00109.2015

Информация об авторах

Макаренко Станислав Вячеславович [Stanislav V. Makarenko]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9 [address: 7/9 Universitetskaya nab., 199034, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: st.makarenko@gmail.com; eLibrary SPIN: 8114-3984

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1595-6668

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор [**Sergey G. Scherbak**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822 ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5047-2792

Шнейдер Ольга Вадимовна, к.м.н. [Olga V. Shneider, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8341-2454

Камилова Татьяна Аскаровна, к.б.н. [**Tatyana A. Kamilova**, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404 *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6360-132X*

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент [**Alexander S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870 *ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5632-3963*