# Застосування гіалуронової кислоти при операціях на сухожитках та при тендинопатії

*Мішель Абате, Козіма Шіавоне та Вінценто Саліні*
*Відділення медицини та геронтології, університет ім. Дж. дАннунцо, 66013, Італія, К'єті, Віа дей Вестіні 31, К'єті-Пескара*
*Кореспонденцію слід надсилати на ім'я Мішель Абате на адресу: m.abate@unich.it*

*Отримано 11 лютого 2014 р.; Прийнято 17 квітня 2014 р.; Опубліковано 8 травня 2014 р.,*
*Науковий редактор: Лоренцо Каванья*
*Правовласник © 2014 Мішель Абате та ін. Ця стаття з відкритим доступом поширюється відповідно до умов Некомерційної творчої спільноти, які дозволяють необмежене використання, розповсюдження та відтворення у будь-якому середовищі за умови, що оригінальна робота цитується достовірно.*

Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти при лікуванні остеоартриту є безпечним та ефективним. При цьому застосуванню гіалуронової кислоти в лікуванні захворювань сухожиль не було приділено достатньо уваги. Мета цього огляду – узагальнити наявні знання з цього питання з оцінкою результатів експериментальних та клінічних досліджень. Пошук англомовних статей виконувався з використанням ключових пошукових термінів «гіалуронова кислота» або «внутрішньосуглобове введення» у поєднанні з ключовими словами «сухожилля», «тендинопатія», «адгезія», «спайковий процес» або «ковзання» окремо.Практично у всіх експериментальних дослідженнях з використанням різних сполук гіалуронової кислоти, виконаних після проведення хірургічних операцій з приводу ушкоджень сухожиль або при лікуванні хронічних тендинопатій, спостерігалися позитивні результати (зменшене формування рубцевої та грануляційної тканини після відновлення сухожилля, менша вираженість - ня до ковзання сухожилля, прискорене загоєння тканини). В окремих випадках гіалуронову кислоту застосовували у клінічній практиці. Після операції на сухожиллях згиначів пальців кисті спостерігали більший обсяг активних рухів у пальцях кисті та кращі функціональні результати, що сприяло більш ранньому відновленню працездатності пацієнтів та більш ранньому поверненню на роботу та до звичайної щоденної активності. Також у пацієнтів, які страждають на захворювання сухожиль у ділянці ліктьового, колінного та плечового суглобів, при застосуванні препаратів гіалуронової кислоти відзначили зменшення вираженості больового синдрому та покращення рухової функції. До позитивних ефектів гіалуронової кислоти, крім її лубрикативних властивостей для покращення ковзної функції сухожилля, можна віднести протизапальний ефект, прискорення проліферації клітин та синтезу колагену.

## 1. Введення

Гіалуронова кислота (ГК) є важливим компонентом суглобового хряща; вона присутня в міжклітинному матриксі навколо хондроцитів, де зв'язується з мономерами аггреканів (хрящових специфічних ядерних проте- огліканів), які поглинають воду та відповідають за пружність хряща (тобто його опірність до компресії) [1].Крім того, ГК є основним

компонентом синовіальної рідини і разом з лубрицином є одним з основних змащувальних компонентів рідини. Біологічна активність ГК дуже складна: (а) вона інгібує матричні металопротеїнази (МПМ) та фагоцитарну активність макрофагів та лейкоцитів; (б) сприяє вивільненню простагландинів, виробленню тканинних інгібіторів МПМ-1 та нормалізації природного синтезу гіалуронану; (в) інактивує вільні радикали та стимулює синтез протеогліканів хондроцитами; (г) і нарешті захищає хондроцити in vivo та хрящові експлантати in vitro від ферментативної деградації [1].
Декілька клінічних досліджень показали, що внутрішньосуглобове введення ГК є безпечним та ефективним методом лікування остеоартриту (ОА), стійкого до консервативного лікування [2]. Даний спосіб лікування колінного остеоартриту був схвалений FDA, США (Food and Drug Administration - Управлінням з контролю за продуктами та ліками). Для інших суглобів також існують перспективні результати, але поки що немає заключних доказів.
Незважаючи на позитивні результати в лікуванні ОА, застосуванню ГК для лікування захворювань сухожиль було приділено менше уваги. Насправді, ГК активно синтезується сухожильною піхвою, а для суглобів вона є важливим компонентом синовіальної рідини, яка сприяє гладкому ковзанню сухожилля та забезпечує його харчування. [3] Крім того, ГК є важливим компонентом структури сухожилля, присутні переважно в позаклітинному просторі.2 Біомед Рісєч Інтернешенл
Метою даного описового огляду є узагальнити поточні знання та оцінити дані експериментальних та клінічних досліджень щодо застосування ГК у лікуванні захворювань та травм сухожиль. Пошук англомовних статей виконувався в базах Pubmed, Web of Knowledge (WOK) та EMBASE з використанням ключових пошукових термінів «гіалуронова кислота» або «внутрішньосуглобове введення» у поєднанні зі словами «сухожилля», «тендінопатія», «адгезія», «спайковий». процес» або «ковзання» окремо. Пошук бібліографії проводили вручну, щоб увімкнути будь-які відповідні дослідження, не захоплені нашим пошуком.
Статті вважалися придатними, якщо вони надавали конкретну інформацію щодо зв'язку між гіалуроновою кислотою та захворюваннями сухожиль.
2. Обґрунтування
ГК найчастіше використовувалася після операцій щодо травм сухожилля або для лікування хронічних тендинопатій.
Ушкодження сухожилля згиначів пальців пензля є поширеною травмою, особливо серед осіб працездатного віку [4]. Після хірургічного відновлення сухожилля руху в пальцях кисті можуть бути серйозно утруднені внаслідок набряку, а пізніше – внаслідок надмірного формування рубцевої тканини та/або адгезії між сухожиллям та його піхвою або іншими тканинами [5]. Для того, щоб обмежити ці негативні наслідки, потрібно зберегти належний баланс між захистом поверхні сухожилля та його мобілізацією. Особливо в зоні II – області, де сухожилля глибокого та поверхневого згинача пальців перебувають у єдиній фіброзній оболонці.Іммобілізація необхідна для того, щоб дозволити сухожиллям об'єднатися, але найчастіше це призводить до адгезії, яка блокує фізіологічне ковзання сухожиль [4]. Захист сухожилля для забезпечення його рухливості після активної або пасивної операції зазвичай виконується хірургами, але рання мобілізація може мати руйнівні наслідки, що сприяють формуванню розриву сухожилля. У той самий час пізня мобілізація може бути сприятлива формування адгезії [6].

При ускладнених травмах первинне відновлення сухожилля згинача часто неможливо. У цих ситуаціях, щоб відновити сухожилля, що зрослися з рубцевою тканиною або відсутні сухожилля, часто використовуються аутотрансплантати сухожилля (наприклад, сухожилля довгого долонного м'яза або стопи). [7] Екстрасиновіальні трансплантати переважні, тому що їх легко виростити, але у них є великий недолік у порівнянні з інтрасиновіальними сухожиллями, а саме більш висока ковзна резистентність, викликана формуванням адгезії. [8] Саме з цієї причини тривалий час для зменшення адгезії сухожилля без будь-яких побічних реакцій застосовували різні фізичні бар'єри та біологічні техніки, що впливають на процес загоєння. [9,10] У цьому контексті ГК виявилася корисним засобом для запобігання адгезії сухожиль у хірургії кисті.
Однак в окремих випадках ГК застосовувалася і для лікування тендинопатій. [11-13] ГК є важливим компонентом самого сухожилля.Добре відомо, що після експериментального пошкодження сухожилля його загоєння — це складний процес, який починається з реакцій запалення та клітинної проліферації, за яким слідує формування тканини та її дозрівання. Кожна фаза цього процесу триває кілька днів, тижнів та місяців відповідно. [14]
Якщо коротко описати весь процес загоєння тканини, то в пошкодженій ділянці молекулярні продукти травми стимулюють гостру запальну реакцію шляхом виділення цитокінів, реакцій окислювального стресу, катіонних пептидів або протеаз. За цією фазою слідує проліферація клітин, відновлення колагену та ма- тріксу, ремоделювання тканини, і в результаті формування рубцевої тканини, яка може частково відновлювати функцію сухожилля. Насправді, механічні властивості сухожилля при цьому страждають протягом багатьох років у зв'язку з недосконалим складом позаклітинного матриксу та його неправильною організацією.
Основне експериментальне дослідження в цій галузі показало, що під час загоєння сухожилля поверхневого згинача пальців у коней збільшується активність ферменту гіалуронідази-2, що дозволяє припустити, що ГК відіграє істотну роль у контролі процесу загоєння при тендиніті. [15]
3. Експериментальні дослідження
З метою оцінки ефективності ГК щодо адгезії, опірності до ковзання та загоєння сухожитків було виконано кілька експериментальних досліджень. [7-10,16-21] Використовувалися різні експериментальні моделі: різні види тварин (собака, курча, кролик, щур та кінь), різні сухожилля (інтра- або екстрасиновіальні;ауто- або алотрансплантати) та різні процедури індукції ушкодження


сухожиль (хірургічний, колагеназний або стероїдний). Крім того, було вивчено багато сполук ГК (з низькою та високою молекулярною масою ГК, ГК з перехресними молекулярними зв'язками) у формі гелю, мембрани або скаффолду, які наносили навколо сухожилля або вводили безпосередньо в сухожилля, in vitro та in vivo. Майже всі автори показали, що застосування ГК знижує формування рубців та утворення грануляційної тканини та запобігає формуванню спайкового процесу після відновлення сухожилля. Ефективність певним чином залежить від використовуваної ГК. Насправді власна ГК має обмежену протиспайкову дію у зв'язку з дуже коротким періодом напіврозпаду або надто швидким періодом напіввиведення, щоб забезпечувати фізичний бар'єр між сухожиллям та його оболонкою. [3] Невелика перевага була виявлена при використанні ГК з високою молекулярною масою, яка мала

більш довгий період напіврозпаду в порівнянні з ГК з низькою молекулярною масою. [7] Насправді експерименти, проведені Колодзинським та ін. [7] на ізольованому малогомілковому м'язі (ММ) собаки, показали, що опір ковзанню у сухожилля при застосуванні ГК з високою молекулярною масою значно зменшилася, порівняно з контрольною групою.
Інші автори припустили, що вираженість спайкового процесу може бути зменшена за допомогою більш стабільних похідних ГК, таким чином ГК може бути зафіксована на поверхні сухожилля, і її елімінація може бути зведена до мінімуму.[8-10, 19, 20] Декілька таких похідних ЦК також були оцінені в експериментальних дослідженнях. Карбодіімід-деріватизована ГК (кд-ГК) менш розчинна у воді, ніж звичайна ГК, а отже більш тривало утримується в тканині. [19, 20] Попередні експерименти, виконані на неушкоджених сухожиллях in vitro, показали, що препарат кд-ГК сприяв поліпшенню ковзної функції сухожилля, і що його ефект збільшився при додаванні желатину. [8] Інші експериментальні дослідження виконували на ізольованих сухожиллях глибокого згинача пальців у собак. Їх перетинали, а потім відновлювали хірургічним способом. Ці дослідження показали, що опір при ковзанні сухожилля був значно нижчим у групі з кд-ГК, ніж у контрольній групі, без будь-яких відмінностей щодо опірності до розриву або ригідності сухожилля. Отримані результати були співвіднесені з більш тривалим часом утримання ГК на поверхні сухожилля, сприяючи перехресному зшиванню суміші ГК з білками сухожилля. [20] Подальші дослідження проводилися Жао та ін. [18], які досліджували сполуку, що містить кд-ГК і желатин з додаванням до лубрицину, муцинозного глікопротеїну, що є присутнім у навколосухожильній синовіальній рідині. Сухожилля глибокого згинача пальців з 2-го по 5-ий палець однієї передньої лапи у шести собак були перерізані та відновлені. Одна сухожилка на кожній лапі була оброблена ГК, інша не оброблялася. Після відновлення сухожилля була накладена шина на передпліччя для повної іммобілізації передньої кінцівки, що оперується.Через 3 і 7 тижнів собаки були схильні до евтаназії, а сухожилля були оцінені. Формування спайкового процесу оцінювалося у двох областях, між сухожиллям та його оболонкою та між сухожиллям і кісткою з використанням напівкількісної оцінної системи (відсутність адгезії, легкий ступінь, помірний ступінь та тяжкий ступінь адгезії). Реєстрували роботу м'яза згинача пальців, опір сухожилля ковзанню та максимальну силу, яку потрібно застосувати для розриву відновленого сухожилля. У групі ГК-лубрицин робота м'яза згинача була значно менш ефективною, також переважав виражений спайковий процес в області відновленого сухожилля. При цьому максимальна сила, яку потрібно застосувати для розриву відновленого сухожилля, була знижена, що, крім протидії спайковому процесу, впливало на процес загоєння сухожилля. Автори висунули гіпотезу, що лубрицин у місці з'єднання проксимального та дистального кінців відновленого сухожилля також блокує адгезію, тим самим створюючи перешкоду до зрощення кінців сухожилля по відношенню один до одного. Автори вважають, що желатиновий пластир, що містить фактори росту і склеює сухожилля, міг запобігти природним втратам лубрицину і поліпшити загоєння сухожилля згинача. [21]
Іншим біоматеріалом, що містить ГК, є Seprafilm, мембрана, що саморозсмоктується, що складається з хімічно модифікованої ГК і карбоксиметилцелюлози [9]. Даний виріб має недолік у вигляді труднощі у поводженні з ним при обертанні сухожилля, тому що матеріал втрачає свою цілісність.Навпаки, Carbylan TM-SX (нове карбоксильоване та тіол-модифіковане похідне ГК) є еластичною, надійною та легкою у використанні

плівкою, яка може зберігати свою цілісність під час маніпуляцій на сухожиллі. Даний виріб показав більшу ефективність щодо зменшення навколосухожильного спайкового процесу після часткової поперечної травми сухожилля у кроликів, порівняно з Seprafilm і гелем Carbylan TM-SX, що розпилюється. [10] Сприятливі результати були пов'язані з блокуючим впливом тіол-модифікованої ДК на прикріплення, поширення та проліферацію клітин за допомогою

негативного заряду сполуки, гідрофільних та безпептидних зв'язків, які, своєю чергою, активують білки інтегрини.
Декілька досліджень, що зараз проводяться на ізольованих сухожиллях людини, підтвердили отримані в експериментальних дослідженнях дані. Результати досліджень на сухожиллях людини підтверджують, що обробка поверхні сухожилля ГК (кд-ГК або з добавкою лубрицину) може знизити розвиток спайкового процесу в інтра- та екстрасиновіальних сухожиллях, прискорюючи післяопераційну реабілітацію пацієнтів та покращуючи клінічний результат. [22, 23]
Об'єднані дані вищеописаних досліджень припускають, що застосування засобів з ГК може бути корисним для запобігання розвитку спайкового процесу навколо сухожилля до повного розвитку його синовіальної поверхні.
Ще одна експериментальна робота проводилася з метою оцінки ефективності ГК при загоєнні сухожилля. [15, 17].В експерименті при тендиніті Ахіллова сухожилля, викликаного повторними ін'єкціями кортикостероїдів щурам, за допомогою гістопатологічних методів досліджували протиспайковий ефект препарату з ГК Hylan G-F 20 [17]. Для оцінки сухожилля враховували такі ознаки, як: товщина, схильність до фарбування та нуклеофібрилярне співвідношення. Для оцінки тканин навколо сухожилля використовували напівкількісну систему оцінки, при цьому враховували фіброз, набряк, капілярні зміни та вираженість запального процесу. Порівняно з контрольною групою, якою в сухожилля та перитендинозно вводили фізіологічний розчин, у групі, якою виконували ін'єкції Hylan, було відзначено значно менш виражений запальний процес, особливо через 75 днів. Отримані позитивні результати були приписані переважно протизапальною активністю речовини, яка блокує in vitro та in vivo функцію лейкоцитів (фагоцитоз, адгезію та мітоген-індуковану стимуляцію). Крім того, припустили, що ГК, згідно з дослідженнями на ембріонах курчат і клітинних культурах ендотелію, також може блокувати васкулогенез, що пояснює знижені судинні реакції при його введенні тварин [17].
Позитивна роль ГК при загоєнні сухожилля була підтверджена дослідженнями з протиспайковою мембраною Seprafilm, що складається з гіалуронату натрію та карбоксиметилцелюлози [30].У кроликів з експериментальним ушкодженням сухожилля та подальшим його хірургічним відновленням через 84 дні лікування було відзначено значне збільшення швидкості дозрівання тенобластів, прискорений фібрилогенез, більш виражений діаметр колагенових фібрил та більша фібрильна щільність. Ці дані припускають, що протиспайкова мембрана Seprafilm могла б бути ефективною при відновленні морфологічних властивостей пошкодженого поверхневого сухожилля згинача пальця у кроликів і могла б бути корисною для майбутніх клінічних досліджень при розривах сухожиль.
4. Клінічні дослідження

Експериментальні дослідження доводять, що в клінічних умовах також можна застосовувати ГК безпосередньо на поверхню сухожилля під його оболонку пацієнтам, які мають ризик виникнення спайкового процесу або хворим із значним набряком у післяопераційному періоді.
У багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні Hyaloglide, в'язкий і липкий гель, що містить ГК, який має спорідненість до адгезії на поверхню сухожилля, наносили після тенолізу сухожилля згинача в зоні II після його невдалого відновлення. [4]. Через 30, 60, 90 і 180 днів після операції у пацієнтів у групі, що вивчається, порівняно з групою контролю, відзначали більший обсяг активних рухів і краще функціонування пальця, що призводило до більш ранньої реабілітації, більш раннього повернення до роботи і значно більшої щоденної активності. Слід зазначити, що застосування гелю Hyaloglide не впливало на процеси загоєння сухожилля та загоєння рани та не збільшувало частоту ускладнень.Такде Оздженел та Ітоз [5] досліджували ефективність ін'єкцій ГК з високою молекулярною вагою, порівняно з плацебо (фізіологічний розчин), після відновлення сухожилля згинача в зоні II. Вивчали функціональні результати хірургічного лікування у групах. Було введено три ін'єкції (одна під час тенорафії – операції зі зшивання розділених кінців сухожилля, дві інші – за тиждень) навколо місця тенорафії. На 3 день після операції розпочиналася програма реабілітації. Оцінювали обсяг активних та пасивних рухів та функціональний результат (за класифікацією Стрікленду). Через короткий період часу (3 тижні) не було відмінностей між групами; проте через 3 місяці та у довгостроковій перспективі мало місце значне збільшення обсягу активних та пасивних рухів у пальцях у групі лікування ЦК. Слід зазначити, що жодних побічних реакцій (ознаки запалення або розриву сухожилля) в групах, що вивчаються, не спостерігалося.


Крім профілактики спайкового процесу після хірургічного відновлення сухожилля згинача пальців кисті, ефективність ГК була вивчена і за інших захворювань сухожиль.
У відкритому рандомізованому дослідженні пацієнти з синдромом клацаючого пальця (стенозуючим тендовагінітом) були довільно поділені на дві групи: (1) ГК плюс кортикостероїди та (2) хірургічне лікування [11].
Через 6 та 12 місяців у 93% пацієнтів з першої групи відзначили повний регрес симптомів порівняно з 73% хворих, яким проводили хірургічне лікування.У проспективному спостережному дослідженні 50 спортсменам з тендинітом колінного суглоба (стадія 2 або 3, згідно з класифікацією Блазіна) в ділянку проксимальної межі між задньою поверхнею колінного сухожилля та інфрапателярного жирового тіла або в ділянку з максимальною хворобливою чутливістю вводили суміш 25 мг ГК 1 мл 1% лідокаїну [12]. Через тиждень після першої ін'єкції на прохання пацієнта за показаннями проводили інші ін'єкції та консервативне лікування (вправи та інструментальне лікування). У середньому виконували 2 ін'єкції кожному пацієнту (діапазон 1-11; загальна кількість 135) з 12-місячним інтервалом (діапазон від 3 до 49 місяців) між ін'єкціями. Після лікування у 54% пацієнтів було відзначено відмінний функціональний результат (повернення до колишньої спортивної діяльності), тоді як у 40% - добрий результат, оскільки у них відзначалися скарги на певні обмеження під час рухів. Відкритий дизайн та суб'єктивна оцінка (відсутність МРТ знімків) були важливими обмеженнями цього дослідження.

Петрелла та ін [13] підтвердили ефективність навколосуглобових ін'єкцій ГК пацієнтам з бурситом ліктьового суглоба. У даному проспективному рандомізованому клінічному дослідженні 165 пацієнтам із хронічним латеральним епіконделітом виконували по 2 ін'єкції по 1.2 куб. ГК (раз на тиждень) підшкірно та внутрішньом'язово у напрямку від латерального надвиростка до найболючішої ділянки. У контрольній групі вводили фізіологічний розчин (166 пацієнтів).Відзначали значне зменшення больового синдрому у спокої та після тесту на силу захоплення в експериментальній групі, порівняно з контрольною, через 30, 90 та 365 днів. Пацієнти були високо задовільними проведеним лікуванням, що сприяло більш ранньому поверненню до спортивної діяльності.

Найбільше клінічних досліджень накопичено у використанні ГК при лікуванні тендинопатій м'язів-ротаторів плечового поясу [24-29]. Пацієнти з різними захворюваннями м'язів-ротаторів плеча (повний або частковий розрив, тендиноз) були проліковані за допомогою ін'єкцій ГК і порівнювалися з групами лікування плацебо або активним лікуванням (стероїди або фізіотерапія).

Основні результати цих досліджень узагальнено в таблиці 1. Застосування ГК, порівняно з плацебо, є більш оптимальним при лікуванні таких пацієнтів, при цьому різниця більш істотна, якщо в контрольній групі застосовували стероїди або фізіотерапія.

5. Висновок

Експериментальні та основні клінічні дослідження припускають, що ГК є ефективною у запобіганні спайковому процесу після операцій на сухожиллях згиначів. В даний час вивчається ефективність різних протиспайкових препаратів, що містять ГК.

Під час лікування тендинопатій результати виявилися багатообіцяючими. Позитивний ефект при використанні ГК, крім лубрикативного ефекту та покращення ковзної функції сухожилля, відзначається за рахунок індукції протизапальної активності, збільшення проліферації клітин та організації волокон колагену.Однак слід наголосити, що в більшості досліджень препарат вводили не всередину пошкодженого сухожилля, а поряд та/або в суглобовий простір. Можна припустити, що препарати синовіальної рідини також можуть мати позитивний вплив на сухожилля, але не можна виключити, що клінічне поліпшення може бути вторинним по відношенню до позитивного впливу безпосередньо на патогенез остеоартриту.