

# **ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЫШЦ И СУХОЖИЛИЙ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ ЛДМ**

**Доктор наук Илья Кругликов, WELLCOMET GmbH (ВЕЛЛКОМЕТ ГмбХ)**

**Карлсруэ, Германия**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Боли возникают при различных травмах, вирусных инфекциях, заболеваниях, вызванных нарушением обмена веществ, нейротоксических синдромах, заболеваниях сосудов, ишемических нарушениях и достаточно часто могут перерасти в хронические боли, которые являются большой проблемой для реабилитации. Количество людей, страдающих этими болями, в Германии составляет около 5 млн., в Великобритании около 3 млн., во Франции около 2,5 млн. и в Испании около 2,1 млн.

Патологическая физиология боли не полностью ясна, вместе с тем различают следующие типы периферийной боли:

- физиологические боли (возникают в результате повреждения ткани и стимуляции прилегающих болевых рецепторов);
- невропатические боли (возникают в результате прямого повреждения нервов).

С недавних пор возникновение боли тесно связывают с активностью матриксных металлопротеиназ (MMPs) (Kawasaki et al., 2008; Ji et al., 2009). На сегодняшний день эта ситуация выглядит таким образом, что по-видимому необходимо по-новому описать основы патологической физиологии боли.

## **СУХОЖИЛИЯ И МЫШЦЫ**

Соединительная ткань с коллагеновыми структурами и внеклеточным матриксом (EZM) удерживает вместе не только разнообразные структуры ткани, но и играет особую роль в силовом развитии, а также при перемещении энергии в мышцы, сухожилия и кости. Внутримышечная соединительная ткань составляет от 1 до 10 % общего мышечного веса и значительно варьируется между разными типами мышц (Foidart et al., 1981; Jarvinen et al., 2002). Ее структуры и содержание могут достаточно сильно поддаваться влиянию физической активности.

Динамическая сбалансированность между синтезом и расщеплением коллагена (посредством матриксных металлопротеиназ – MMPs) обеспечивает поддержание целостности матрицы коллагена. При механической нагрузке или вследствие реакции на травму, как правило, активируются оба компонента обмена коллагена – его синтез и расщепление, которые далее удерживаются на высшем уровне. Возникшие при этом отклонения от равновесия, могут существенно отличаться по количественно и качественно показателям, в зависимости от вида и силы нагрузки или повреждения, что, по сути, может определить разные картины развития патологии и ее протекания.

Эта точка зрения указывает на то, что разные патологические состояния мышц и связок имеют некоторые сходства в своей патофизиологической основе, поэтому для них эффективно

могут использоваться похожие методы лечения. Целенаправленное вмешательство в стимуляцию и супрессию MMPs может сильно модифицировать течение заболеваний. Подобные вмешательства являются основой новых методов лечения.

## **MMPs ПРИ БОЛЯХ**

MMPs – большое семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые вырабатываются разными типами клеток и отвечают за физиологическое и патологическое расщепление протеинов во внеклеточном матриксе (EZM). Такие разные заболевания, как артроз/артрит, угревая сыпь, рак, трофические язвы, псориаз, и т.д. имеют общую особенность в своей патологической физиологии – иногда до тысячи раз повышенные значения MMP, которые могут привести к нефизиологическому расщеплению межклеточных контактов и внеклеточного матрикса EZM.

Давно известно, что активность MMPs после травмы может локально заметно увеличиваться. Это увеличение является физиологически обусловленным и связано с необходимостью «размягчения» относительно жестких структур ткани поэтому необходимо заботиться о том, чтобы относительно жесткие структуры ткани быстро размягчились (в этом смысле иногда говорят о так называемых «гель-золь» переходах в ткани) для их подготовки к регенерации. Правда, до сих пор было неизвестно, что болевая реакция напрямую связана с этими процессами.

Ситуация существенно изменилась после того, как было установлено, что некоторые MMPs (например, MMP-9, MT6-MMP) расщепляют базовый белок миелина (MBP) (Kobayashi et al., 2008; Shiryaev S.A. et al., 2009) и при этом могут существенно уменьшить болевой порог. Так, к примеру, могут возникнуть невропатии с типичной механической аллодинией. Подобное расщепление MBP может быть также одной из причин возникновения рассеянного склероза (Shiryaev S.A. et al., 2009).

Недавно было установлено, что разнообразные MMPs на разных стадиях развития невропатий могут играть решающую роль. Так, MMP-9 доминирует на ранней стадии после повреждения нерва, а MMP-2 – на поздней стадии развития невропатии (Kawasaki et al., 2008; Ji et al., 2009). Эти результаты представляют не только теоретический интерес, но и ведут к новым стратегиям в профилактике и лечении болей путем целенаправленного подавления MMP-активности. Таким образом, ингибиторы MMP-9 могут применяться на ранних стадиях после операций (например, ампутаций). Ингибиторы MMP-2 могут, наоборот, применяться при диабетических невропатиях, вирусных инфекциях и после химиотерапии.

## **ОБМЕН КОЛЛАГЕНА В СВЯЗКАХ И МЫШЦАХ**

### *Мышцы*

За последние годы сильно изменились представления о функциях внутримышечной соединительной ткани. Наряду с известными функциями, такими, как:

- механическая опора для сосудов и нервов
- участие в пассивном эластичном ответе мышц,

мышечные коллагеновые структуры передают механические силы, которые возникают в некоторой мышечной области, посредством латеральной трансмиссии, в соседние мышечные волокна (Aumailley et al., 1998). Во время такого перемещения важную роль играют специфические коллагеновые структуры, такие, как эндомизий и перимизий. Эндомизий покрывает отдельные мышечные волокна и тем самым способствует оптимальному мышечному сокращению в каждой группе. Такая организация отдельных волокон важна для того, чтобы сухожилия и мышцы могли выдержать большую нагрузку, кроме того она отвечает за то, чтобы повреждение одного волокна не переносилось сразу на другие волокна.

Перимизий состоит из двух слоев волнообразных волокон коллагена, проходит перпендикулярно к мышечным волокнам и при этом удерживает вместе разные группы волокон. Эта структура поддерживает оптимальную передачу энергии между различными мышечными волокнами. Если эти структуры будут изменены вследствие болезни или травмы (например, в результате длительной стимуляции выработки MMP), мышечные волокна не могут больше интактно функционировать и со временем будут все больше разрушаться.

Главные типы коллагена во внутримышечной соединительной ткани это тип I (от 30 до 97 % общего содержания коллагена) в эндомизии и перимизии, а также тип IV в базальной мембране. Эти молекулы коллагена вырабатываются внутримышечными фибробластами. Расщепление коллагеновых структур регулируется специфическими MMPs – преимущественно коллагеназами (MMP-1 и MMP-8) для коллагена типа I и желатиназами (MMP-2 и MMP-9) для коллагена типа IV.

#### *Сухожилия*

Сухожилия на 50-70 % состоят из воды, из которой большая часть связана во внеклеточном матриксе. За выработку коллагена в сухожилиях отвечают теноциты (фибробласты). Эти клетки производят преимущественно коллаген типа I (около 60%). В меньших количествах вырабатывается также коллаген типа III (до 10%), IV (около 2%), а также V и VI типов. Сухожилия имеют выраженную компартментную структуру: такие структуры отвечают за то, чтобы небольшие травмы не распространялись на все сухожилие. Известно, что синтетическая активность теноцитов сильно зависит от травм или стресса (например, при эксцентрических упражнениях) (Kjaer, 2003).

Почти при всех видах тендинопатий сухожилий было установлено увеличение различных MMPs (прежде всего, MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9 и MMP-13, которые влияют

на коллаген типа I и IV). На сегодняшний день подобное увеличение рассматривается как важная основа патологической физиологии тендинопатий сухожилий (Fu et al., 2002). Непропорциональное и длительное увеличение активности MMP может привести, например, к удлинению процесса лечения. Поэтому уже в течение нескольких лет пытаются использовать ингибиторы MMP при различных тендинопатиях сухожилий (Orchard et al., 2008).

Коллагеновые структуры в мышечной ткани, а также в сухожилиях могут существенно изменяться вследствие физической активности. Важно отметить, что посредством нагрузки активировалась не только выработка нового коллагена, но и происходило расщепление коллагена путем стимуляции специфических MMPs. При этом можно достичь суммарного сдвига в сторону расщепления коллагена (например, коллагена типа I в сухожилиях) или всего лишь турновера увеличения обмена коллагена без изменения содержания коллагена в ткани (например, для коллагена типа IV) (Kjaer, 2003).

В отличие от нагрузки, иммобилизация приводит как правило к уменьшению синтеза коллагена, как в мышцах, так и в сухожилиях. Вместе с тем, она также приводит к активизации различных MMP, которые отвечают за расщепление коллагена.

## **УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТЕРАПИЯ**

Ультразвуковая терапия (УЗ) - это признанный метод лечения разнообразных заболеваний мышц и сухожилий (Knoch H.-G., Knauth K., 1991). Как правило, в физиотерапии используются ультразвуковые волны, с частотой от 1 МГц до 3 МГц. Их применение еще до недавнего времени определялось, в основном, глубиной проникновения волн. Ультразвуковые волны частотой 1 МГц с глубиной половинного проникновения в тело около 3 см применялись для лечения глубоко лежащих структур (например, мышц). При поверхностных индикациях (например, рубцах) применялись УЗ-волны частотой 3 МГц (с глубиной половинного проникновения около 1 см).

В последние годы стало ясно, что УЗ-волны разной частоты могут иметь не только разную глубину проникновения, но и разное биофизическое воздействие. Было установлено, что ультразвук частотой 1 МГц с интенсивностью до 3 Вт/см<sup>2</sup> не может вызвать каких-либо гистологических или иммуно - гистохимических изменений в жировой ткани или в коллагеновом матриксе. Напротив, изменения в этих структурах четко видны после воздействия ультразвуком частотой 3 МГц (Ferraro et al., 2008).

Разные эффекты наблюдаются не только на гистологическом, но и на физиологическом уровне. Недавно это было нами продемонстрировано на примере выработки белков теплового шока (HSPs). Эти белки играют важную роль в клеточной физиологии и вырабатываются как защитные молекулы при сублетальных стрессовых воздействиях. Было установлено, что УЗ

частотой 1 МГц не вызывает дополнительной выработки HSPs в клетках. После воздействия ультразвука частотой 3 МГц может быть зафиксировано увеличение производства белка теплового шока на 800 %, а частотой 10 МГц - даже до 1.800 %. Кроме того, этот эффект очень отличается по своей динамике: при 3 МГц действие было относительно коротким, а после применения 10 МГц даже по истечении 24 часов было зафиксировано увеличение производства белка теплового шока на 800% (Sontag and Kruglikov, 2009). Эти результаты могут иметь важное значение и для лечения боли, так как недавно было установлено, что HSP-индукция может существенно улучшить миелинизацию при невропатиях (Rangaraju et al., 2008).

Ультразвук может также оказывать значительное влияние на MMPs. При оптимальных параметрах такого лечения активность MMP может быть уменьшена в несколько раз, что создает благоприятные условия для быстрого восстановления структуры ткани. Такое ингибирующее воздействие может длиться много часов, но со временем ослабевает. Поэтому возникает вопрос, можно ли с помощью фракционного разделения доз удерживать на протяжении длительного времени изменения в соединительной ткани на определенном уровне. На этот вопрос недавно был получен позитивный ответ (Sontag and Kruglikov, 2009). Отсюда вытекает новая стратегия лечения, которая оправдала себя на примере различных заболеваний. Такая стратегия лечения была названа суперфракционированием.

Ультразвуковые волны с более высокой частотой имеют соответственно меньшую длину: 0,15 мм для частоты 10 МГц, 1,5 мм для частоты 1 МГц. Кроме того, в таких волнах возникают большие градиенты давления, которые могут влиять на ткань на клеточном уровне (для сравнения, жировые клетки могут достигать размеров 100-150  $\mu\text{m}$ , что сравнительно с длиной волн на частоте 10 МГц). Особое преимущество имеет применение таких частот при лечении повреждений мышц и сухожилий, так как их структуры, как правило, также имеют сопоставимые масштабы.

Эти новые результаты открывают пути для дифференциального использования разных УЗ-частот при различных заболеваниях мышц и сухожилий. Вместе с тем, все большее применение находят использование дуальных частот, при котором 2 ультразвуковые частоты применяются одновременно, или поочередно. Такие дуальные УЗ в настоящее время исследуются очень интенсивно в сонодинамической терапии и уже сегодня дают большие надежды в области лечения раковых заболеваний (Varati et al., 2009).

Новый вид дуальной УЗ-терапии предлагает технология ЛДМ. Если ультразвуковая частота во время процедуры не остается постоянной, а меняется между двумя частотами, абсолютные значения давления, которые возникают в результате влияния ультразвука на ткань, остаются неизменными, вместе с тем динамические градиенты давления будут меняться в такт с

изменением частоты. Точно так же изменяется глубина проникновения ультразвука в ткань. Если для этой цели будут использованы две разные частоты, дополнительно возникнет комбинация из двух физиологических элементов, которых нельзя достичь с помощью использования одной частоты. Такая модуляция лежит в основе новой технологии – локального динамического массажа (ЛДМ) (рис.1).

Наряду с традиционной ультразвуковой терапией технология ЛДМ предлагает еще одно особое преимущество. Так как ультразвуковые частоты быстро колеблются в волне ЛДМ (до 500 колебаний в секунду), они не могут образовать в ткани стоячие волны, которые нагружают надкостницу, и могут привести к ее воспалению. При этом возникает уникальная возможность провести полустатичное лечение – поврежденные места можно на протяжении некоторого времени обрабатывать статично.

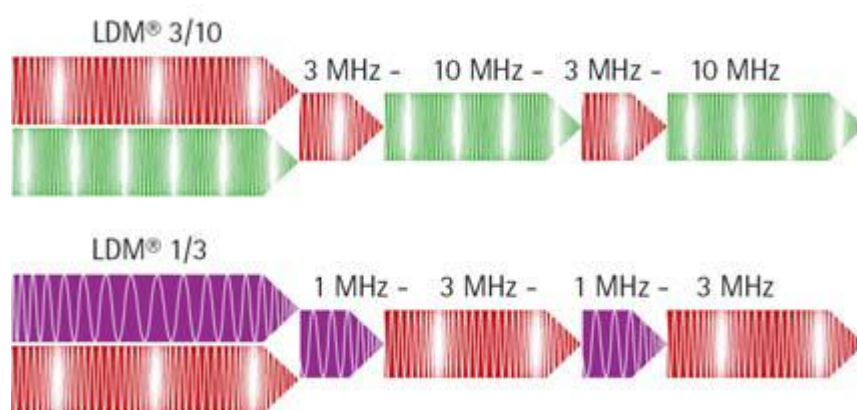


Рис.1. Смена частот в LDM® Plus технологии

Как показывают многочисленные эксперименты в лабораторных условиях, дуальное применение часто дает синергетическое воздействие: биологические эффекты после применения обеих частот в технике ЛДМ сильнее, чем эффекты которые возникают после простого применения двух УЗ-волн с этими частотами.

Использование ЛДМ-волн также приводит к гистологическим изменениям в соединительной ткани (рис.2), прежде всего, к ее разрыхлению. Рыхление соединительной ткани - это важная предстадия противоотечного действия, которая может иметь особое значение для многих видов повреждений мышц и сухожилий.

Данная технология, до сегодняшнего дня реализовывалась в двух вариантах: ЛДМ 1/3 МГц и ЛДМ 3/10 МГц. Оба ЛДМ-метода демонстрируют различное действие при разных показаниях. Следует особо обратить внимание на то, что ультразвуковые волны с этими частотами имеют разную глубину проникновения (3 мм при 10 МГц и 3 см при 1 МГц), что позволяет использовать разные частоты для поверхностного или глубокого лечения.

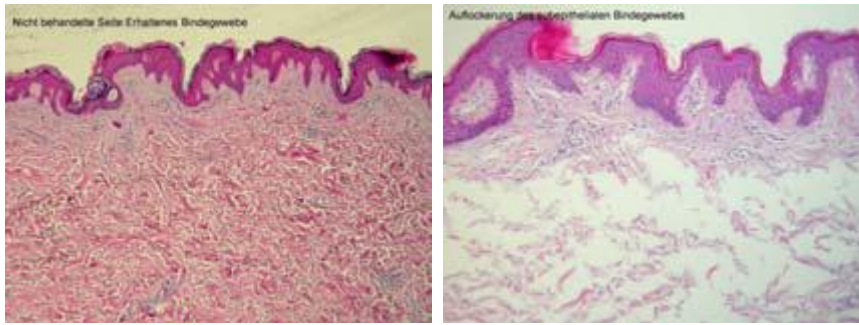


Рис.2 Разрыхление субэпителиальной соединительной ткани после ЛДМ-лечения: а - контроль, б - после 1 процедуры лечения ЛДМ-волнами (ЛДМ 1/3 МГц, 10 мс, 1 Ватт/см<sup>2</sup>).

## ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение осуществляется с помощью прибора LDM-MED компании Wellcomet GmbH (Карлсруэ, Германия). Проводилось лечение 6 пациентов с разрывами или сильными растяжениями мышечных волокон и 4 пациентов с тендиопатиями (ахиллово сухожилие или пателла). Все пациенты были мужского пола, спортсмены (профессиональные футболисты) в возрасте от 25 до 29 лет. Диагнозы были установлены при помощи КТ. Все пациенты получили первый сеанс лечения не позднее, чем через 3 дня после травмы. Пациенты с мышечными травмами имели боли по цифровой болевой шкале от 4 до 7 баллов.

При выборе схемы лечения были приняты следующие меры:

*Мышечные травмы:*

- ЛДМ 3/10 МГц (3 МГц, 3мс/10 МГц, 7мс), интенсивность 0,8-1,0 Ватт/см<sup>2</sup>, длительность лечения – 10-15 мин (в зависимости от области применения).

*Тендиопатии:*

- 10 МГц, 1:2, интенсивность 0,5 Ватт/см<sup>2</sup>, 5 мин. на участок,
- ЛДМ 3/10 МГц (3 МГц, 3 мс/10 МГц, 7 мс), интенсивность 0,3-0,5 Ватт/см<sup>2</sup>, 5-10 мин на участок.

Во время лечения пораженные участки обрабатывались локально. Лечение проводилось ежедневно. Общее количество сеансов составило от 6 до 10. Все лечение проводилось полустатично.

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

Технология ЛДМ имеет исключительно локальное действие, то есть необходима прямая обработка необходимых участков. Побочных эффектов не наблюдалось. В двух случаях

хронической тендинопатии и в одном случае разрыва мышечных волокон (бедро) первый сеанс привел к кратковременному увеличению силы боли (2-3 балла по цифровой болевой шкале) на протяжении 2-4 часов после лечения. После чего через 24 часа последовало уменьшение боли на 1-2 балла.

Все пациенты после 5 сеансов не ощущали боли, а после завершения курса лечения могли вернуться к тренировкам. Таким образом, восстановление спортсменов после подобного рода травм ускорилось на 2-3 недели.

В двух случаях (разрыв мышечных волокон на бедре) было использовано суперфракционирование – пациенты проходили лечение 3 раза в день на протяжении 3 дней. На 3 день пациенты не ощущали боли и могли уже через неделю приступить к легким тренировкам.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ЛДМ может являться альтернативой при повреждениях мышц и сухожилий, предлагая эффективный и прямой метод лечения, который существенно сокращает время заживления и значительно смягчает процесс протекания заболевания. Благодаря сильной выработке белков теплового шока HSPs, можно предполагать, что этот метод может использоваться также для профилактики подобных повреждений. Рекомендуется применение ЛДМ, например, у спортсменов с хроническими проблемами мышц и сухожилий. Белки теплового шока, которые вырабатываются при применении ЛДМ, могут защитить от дальнейших повреждений.

Лечение безболезненное и не имеет побочных эффектов. Благодаря быстрым позитивным результатам пациенты, которые проходили лечение ЛДМ, очень хорошо отреагировали на этот метод. Важную роль в лечении ЛДМ играет ритм лечения, который необходимо соблюдать, особенно на начальном этапе лечения. Особенно интересным и перспективным является метод суперфракционирования. Чтобы иметь возможность статистически оценить результаты, необходимо проведение исследования с большим количеством пациентов.

## **ЛИТЕРАТУРА**

Aumailley M., Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J. Mol. Med.*, 76, pp. 253-265 (1998).

Barati A.H., Mokhtari-Dizaji M., Mozdarani H., Bathaie S.Z., Hassan Z.M. Treatment of murine tumors using dual-frequency ultrasound in an experimental in vivo model. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 35 (5), pp. 756-763 (2009).

Ferraro G.A., De Francesco F., Nicoletti G., Rossano F., D'Andrea F. Histologic effects of external ultrasound-assisted lipectomy on adipose tissue. *Aesth. Plast. Surg.* 32, pp. 111-115 (2008).



Foidart M., Foidart J.-M., Engel W.K. Collagen localization in normal and fibrotic human skeletal muscle. *Arch. Neurol.*, 38, pp.152-157 (1981).

Fu S.C., Chan B.P., Wang W., Pau H.M., Chan K.M., Rolf C.G. Increased expression of matrix metalloproteinase 1 (MMP1) in 11 patients with patellar tendinosis. *Acta Orthop. Scand.*, 73 (6), pp. 658-662 (2002).

Jarvinen T.A.H., Jozsa L., Kannus P., Jarvinen T.L.N., Jarvinen M. Organization and distribution of intramuscular connective tissue in normal and immobilized skeletal muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 23, pp. 245-254 (2002).

Ji R.-R., Xu Z.-Z., Wang X., Lo E.H. MMP regulation of neuropathic pain. *Trends Pharmacol. Sci.*, 30(7), pp. 336-340 (2009).

Kawasaki Y., Xu Z.-Z., Wang X., Park J.Y., Zhuang Z.-Y., Tan P.-H., Gao Y.-J., Roy K., Corfas G., Lo E.H., Ji R.-R. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nature Medicine*, 14, pp. 331-336 (2008).

Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol. Rev.*, 84, pp. 649-698 (2003).

Knoch H.-G., Knauth K. *Therapie mit Ultraschall*. Gustav Fischer Verlag, Jena (1991).

Kobayashi H., Chattopadhyay S., Kato K., Dolkas J., Kikuchi S.-I., Myers R.R., Shubayev V.I. MMPs initiate Schwann cell-mediated MBP degradation and mechanical nociception after nerve damage. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 39(4), pp. 619-627 (2008).

Orchard J., Massey A., Brown R., Cardon-Dunbar A., Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 466, pp. 1625-1632 (2008).

Rangaraju S., Madorsky I., Pileggi J.G., Kamal A., Notterpek L. Pharmacological induction of heat shock response improves myelination in a neuropathic model. *Neurobiol. Dis.*, 32(1), pp. 105-115 (2008).

Shiryaev S.A., Savinov A.Y., Ciplak P., Ratnikov B.I., Motamedchaboki K., Smith J.W., Strongin A.Y. Matrix metalloproteinase proteolysis of the myelin basic protein isoforms is a source of immunogenic peptides in autoimmune multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 4(3), e4952 (2009).

Sontag W., Kruglikov I. Expression of heat shock proteins after ultrasound exposure in HL-60 cells. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 35 (6), pp. 1032-1041 (2009).