

Elżbieta Miller

## Wpływ leczenia rehabilitacyjnego na procesy biologiczno-molekularne gojenia się uszkodzeń tkanek miękkich

Z Oddziału Rehabilitacji III Miejskiego Szpitala im. K. Jonschera w Łodzi

*Proces gojenia się jest zjawiskiem biologicznym, wykształconym przez lata rozwoju filogenetycznego człowieka. Dzięki rozwojowi biologii molekularnej stwierdzono, że gojenie się uszkodzonej tkanki miękkiej jest wynikiem dynamicznego współdziałania wielu procesów molekularnych, przyczyniając się jednocześnie do poprawy efektów leczenia i rehabilitacji. Zasadniczym celem leczenia jest wygojenie uszkodzenia i powstanie funkcjonalnej blizny w jak najkrótszym i najbezpieczniejszym czasie.*

*Tkanka ścięgnista i więzadłowa zbudowana jest głównie z kolagenu. Zdolność do obciążania po urazie włókna kolagenowe uzyskują dopiero po 300–500 dniach. Czas ten można skrócić, stosując leczenie rehabilitacyjne. Odpowiednio dobrane ćwiczenia i fizykoterapia stopniowo uelastyczniają i zwiększają wytrzymałość blizny tkankowej. Jednak nawet całkowite wygojenie tkanki nie zapewnia jej pełnej fizjologicznej wytrzymałości. Spośród różnych form leczenia fizykoterapeutycznego na szczególną uwagę zasługuje krioterapia mająca wpływ na działanie przeciwzapalne, przeciwobrzękowe i analgetyczne.*

*Słowa kluczowe: rehabilitacja, uszkodzenie, tkanka miękka, procesy biochemiczne.*

### ***Influence of rehabilitation treatment on biological-molecular processes soft tissue injury healing***

*The healing process is biological phenomenon, developed during the years of the phylogenetic development.*

*Due to development of the molecular biology it was affirmed that the healing of injured soft tissues is a result of co-operation of many molecular processes contribute to improve effects of treatment and rehabilitation. The main goal of treatment is healing of injury and formation functional scar in the shortest and safest time.*

*Heal of injury occur with replace high-worth and specialistic tissue by low-worth scar tissue. Tendon and ligament tissue are build from collagen. Ability to weight after trauma collagen achieves after 300–500 days. That time can be shorter by using rehabilitation. Proper exercises and physiotherapy gradually increase elasticity and resistance of scare tissue. However even total healing doesn't assure full physiological strength. Rehabilitation is assisting by physiotherapy. Among many different forms of physiotherapies in soft tissue injury cryotherapy is worth attention because of: analgetic, anti-inflammatory, antyoesdema effects.*

*Key words: rehabilitation, injury, soft tissue, biochemical processes.*

### **1. WSTĘP**

Organizm człowieka jest poddawany bardzo różnicowanym obciążeniom, związanym z naturalną potrzebą ruchu, doskonaleniem sprawności, sportem, czy wymogami wykonywanego zawodu.

Najczęstszą przyczyną uszkodzenia tkanek miękkich jest nadmierna eksploatacja narządu ruchu. Zasadniczym celem leczenia uszkodzonych tkanek miękkich jest jak najszybsze wygojenie i zapewnienie powstania funkcjonalnej blizny [1]. Postępy poczynione ostatnio w biologii komórko-

wej i molekularnej znacznie poszerzyły nasze rozumienie procesów biologicznych, zachodzących w czasie gojenia się i regeneracji tkanek, przyczyniając się jednocześnie do poprawy leczenia i rehabilitacji [2]. Gojenie się uszkodzonej tkanki jest procesem dynamicznym, interaktywnym, w który włączone są rozpuszczalne substancje pośredniczące, komórki krwi, macierz zewnątrzkomórkowa i komórki parenchymalne [3].

## 2. PROCESY BIOCHEMICZNE I FIZJOLOGICZNE TKANEK MIĘKKICH

Zasadniczym składnikiem tworzącym strukturę tkanek miękkich jest kolagen tworzący 65–80% suchej masy tkanki łącznej. Zbudowany jest z długiej sztywnej potrójnej helisy (trzy polipeptydowe łańcuchy). Biosynteza kolagenu wymaga rozległych potranskrypcyjnych modyfikacji. Polipeptydy kolagenowe są wydzielane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i zostają uporządkowane w polimery fibryli kolagenowych. Miofibryle układają się w pęczki włókien kolagenowych, które stanowią strukturę podobną do kabla elektrycznego o średnicy grubości do 3 mm. Kolageny zawierają reszty hydroksylprolinowe i hydroksylizynowe, które powstają w potranskrypcyjnej hydroksylacji reszt praliny i lizany. Tworzenie ich jest katalizowane odpowiednio przez enzymy – hydroksylazę propylu i hydroksylazę lizolu. Reszty praliny i lizany hydroksylowane są przez odpowiednie hydroksylazy w reakcjach wymagających udziału kwasu askorbinowego [4]. Grupy hydroksylowe praliny i hydroksylizyny tworzą między łańcuchami wiązania wodorowe, które stabilizują potrójną helisę. Rozróżniono 25 typów kolagenów, każdy z nich kodowany jest przez oddzielny gen, a różnice w budowie łańcuchów polegają na różnej ekspresji w różnych tkankach. Kolagen tkanki łącznej składa się głównie z kolagenów typu I w mniejszym stopniu typu II, III, IV. Fibryle kolagenowe są poprzecznie połączone jedna z drugą dzięki kolagenom łączącym włókienka. Wiązania te zapewniają wytrzymałość na rozciąganie. W ścięgnach fibryle są ustawione w równoległe pęczki wzdłuż osi naprężenia [5, 6]. Kolagen jest syntetyzowany jako prekursor – propeptyd. W przestrzeni zewnątrzkomórkowej wydzielane są formy kolagenu włókienkowego proteolitycznie przetwarzane w dojrzałe cząsteczki dzięki usuwaniu specyficznych amino- i karboksypeptydów. Po usunięciu propeptydów potrójne helikalne cząsteczki wbudowywane są we włókna. Dojrzałe włókna kolagenowe obserwowane na po-

ziomie mikroskopu elektronowego mają charakterystyczną morfologię. Odznaczają się one poprzecznym prążkowaniem, co 67 nm, które wynika z naprzemiennego ułożenia pojedynczych polipeptydów kolagenowych w fibryli. W zależności od tkanki włókna kolagenowe mają różną średnicę i orientację, co wpływa na wyspecjalizowanie funkcji. Chrząstka stawowa zawiera 50% suchej masy kolagenowej, jest to w 90–95% kolagen typu II. Łąkotki utworzone są głównie przez kolagen typu I 90% suchej masy. Proteoglikany tworzą 1% suchej masy ścięgien w 30% występują w chrząstce stawowej [7].

## 3. NASTĘPSTWA URAZU I REHABILITACJA

Głównym zadaniem procesu rehabilitacji jest przywrócenie takiego poziomu sprawności, w którym cały organizm wraz z uszkodzoną tkanką będą mogły znieść obciążenia związane z jego aktywnością życiową w jak najkrótszym, ale i zarazem bezpiecznym czasie. Możliwości rehabilitacji zależą od skutków urazu, które możemy podzielić na:

- pierwotne – wynikające z rodzaju uszkodzenia tkanek: stłuczenia, rany, skręcenia stawów, zwknięcia stawów, uszkodzenia więzadeł i/lub aparatu ścięgnisto-mięśniowego.
- wtórne – to ogólnoustrojowe następstwa unieruchomienia [8].

Hipokinezja negatywnie oddziałuje na ustrojowe procesy fizjologiczno-biochemiczne. Upośledza funkcję układu krążenia, oddechowego, układu nerwowo-mięśniowego i kostnego, a także gospodarkę wodno-elektrolitową (głównie wapniową) oraz wpływa na proces nadkrzepliwości krwi. Zaburza tempo przemian energetycznych oraz przyczynia się do zaburzenia homeostazy organizmu. Spowalnia ona również ustrojowe przemiany metaboliczne i ogranicza procesy z zakresu anabolizmu; przy intensyfikowaniu procesów katabolicznych [9].

Hipokinezja powoduje pogorszenie wydolności czynnościowej większości układów w organizmie człowieka, w poszczególnych układach i narządach obejmują one:

- mięśnie – utrata masy mięśniowej oraz postępująca utrata siły około 20% na tydzień. Określone grupy mięśniowe wykazują różny stopień zmniejszenia swej siły. Mięśnie antygravitacyjne, zwłaszcza mięśnie kończyn dolnych są najbardziej narażone na ujemne skutki tego stanu. Powrót siły następuje wolniej niż jej utrata.
- kości – atrofia tkanki kostnej, osteomalacja, podatność na złamania,

- stawy – atrofia struktur stawowych, przykurcze, ograniczona zdolność wykonywania ruchów, pogorszenie ukrwienia stawów prowadzące do pojawiania się obrzęków i zmian zwyrodnieniowych.
- serce – zmniejszenie rezerwy sercowej i objętości wyrzutowej, spoczynkowa powysiłkowa tachykardia,
- stan psychiczny – lęk, niepokój, agresja, depresja,
- układ immunologiczny – obniżenie odporności organizmu na infekcje [10].

Następstwa pierwotne urazu związane są z fizjologią gojenia się uszkodzeń tkanek miękkich narządu ruchu.

Wyróżniamy 3 fazy gojenia uszkodzeń – zapalna, kształtowania (ziarninowania i proliferacji komórek) i remodelingu (kształtowania) tkanek – zachodzących na siebie w czasie [11]:

**Faza I zapalna i degeneracyjna** – trwa około 5–7 dni w przypadku fizjologicznego procesu gojenia się rany, jest to faza kataboliczna, w której przeważają procesy rozpadu nad procesami syntezy. Uszkodzenie tkanek powoduje wynaczenie składników krwi w rezultacie, czego powstaje krwiak. Skrzep odtwarza homeostazę i zapewnia tymczasową macierz zewnątrzkomórkową, niezbędną do migracji komórek. Płytki krwi ułatwiają nie tylko wytworzenie czopu hemostatycznego, lecz również wydzielają liczne substancje pośredniczące w gojeniu ran, takie jak PDGF (czynnik chemotaktyczny i mitogenny w stosunku do fibroblastów), który przyciąga i aktywuje fibroblasty i makrofagi. Jednak w przypadku braku krwawienia płytki nie są konieczne do gojenia ran. Liczne czynniki wazoaktywne i chemotaktyczne wydzielane są w wyniku koagulacji i aktywacji szlaku dopełniacza oraz przez uszkodzone, bądź aktywowane komórki parenchymalne. Substancje te przyciągają zapalne leukocyty do miejsca urazu. Naciekające neutrofile oczyszczają ranę z obcych cząstek i bakterii, a następnie same są usuwane w obrębie strupa lub zostają sfagocytowane przez makrofagi. Makrofagi wiążą się do specyficznych białek macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez swoje receptory integrynowe, co stymuluje fagocytotę mikroorganizmów i fragmentów macierzy zewnątrzkomórkowej przez makrofagi.

Uszkodzenie naczyń powoduje zaburzenie krążenia krwi, w konsekwencji prowadząc do złego odżywienia i utlenowania tkanek. Wiele z tych komórek znajdując się w stanie hypoksji umiera. Wzrastające ciśnienie osmotyczne tkanek, powo-

dując uwolnienie płynu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej tworzy obrzęk [9]. Po około 24 godzinach monocyty i makrofagi biorą udział w rekrutacji nowych fibroblastów, a także czynników powodujących angiogenezę [2].

Z punktu widzenia rehabilitacji jest to faza opóźnienia – kluczowe leczenie na tym etapie polega na zastosowaniu:

PRICE = protection, rest, ice, compression, elevation.

- Bezwzględne unieruchomienie w pierwszych 24–48 godzinach – chorą kończyną nie wykonujemy żadnych ćwiczeń siłowych ani rozciągających mięśni,
- Zimno: ochładzamy po 24–48 godzinach
- Ucisk – uszkodzony mięsień powinien zostać uciśnięty bandażem elastycznym, ortezą dla kontroli ruchu.

Chora kończyna powinna być uniesiona do czasu ustąpienia obrzęku pourazowego. Kończyna dolna na podwyższeniu krzesło, poduszka, kończyna górna na temblaku [3].

### **Krioterapia**

Na procesy biochemiczne uszkodzonej tkanki miękkiej spośród zabiegów fizykoterapeutycznych na szczególną uwagę zasługuje krioterapia.

Występujący pod wpływem zimna skurcz naczyń krwionośnych pociąga za sobą pobudzenie procesów przemiany materii w tkankach. Następuje poprawa utlenowania tkanek i oczyszczanie z produktów rozpadu komórkowego. Efektem tego jest zmniejszenie obrzęku, mniejszy ucisk obrzękłych tkanek na zakończenia bólowe [12]. Pod wpływem zimna występuje również poprawa drożności naczyń chłonnych drenujących przestrzeń międzykomórkową i zwiększenie filtracji włośniczkowej, zmniejszenie liczby zrolowanych i przylegających leukocytów oraz obniżenie ciśnienia śródtkankowego. Z drugiej strony dochodzi do hamowania aktywności procesów enzymatycznych, głównie enzymów proteolitycznych biorących udział w procesie zapalnym [13]. Spadek ich aktywności powoduje zahamowanie uwalniania mediatorów procesu zapalnego, w tym histaminy i mleczanów w okolicy ogniska zapalnego, mających wpływ chemoreceptywny. Równocześnie wzrasta stężenie bradykininy i angiotensyny, dając efekt przeciwbólowy. Wspomniane zwolnienie metabolizmu i uszczelnienie naczyń krwionośnych stanowi kolejny czynnik zmniejszający naciek komórkowy w ognisku zapalnym. Dlatego też zastosowanie zimna w I fazie rehabilitacji może nie tylko znacznie ograniczyć rozwój procesu

zapalnego i obrzęku tkanek, lecz również zmniejszyć dolegliwości bólowe [14]. Mechanizm działania analgetycznego zimna jest złożony. U jego podłoża leży pobudzający wpływ na wydzielanie  $\beta$ -endorfin w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) z równoczesnym czynnościowym wyłączeniem receptorów czuciowych i ich połączeń z prioprioreceptorami oraz zwolnieniem przewodnictwa w wolno przewodzących włóknach czuciowych, a także mechanizm „bramek kontrolnych” selekcyjnych bodźce dochodzące do OUN. Endogenne peptydy opioidowe, do których należą endorfiny, enkefaliny i dynorfiny są związkami o silnej i wielokierunkowej aktywności biologicznej [12].

### **Neowaskularyzacja**

Wytworzenie nowych naczyń krwionośnych jest niezbędne do utrzymania nowo powstałej ziarniny. Angiogeneza jest procesem złożonym. Indukcja jej jest przypisywana kwaśnemu bądź zasadowemu czynnikowi wzrostu fibroblastów VEGF, TGF- $\beta$ , angiogeninie, angiotropinie 1 i trombospodynie [15]. Niskie ciśnienie parcjalne tlenu i podwyższone kwasu mlekowego również stymulują angiogenezę. Fragmentacja błon podstawnych umożliwia komórkom endotelium, stymulowanym przez czynniki angiogenne migrować i tworzyć nowe naczynia krwionośne w miejscu uszkodzenia [2].

### **Faza II aktywacji proliferacji komórkowej i ziarninowania tkanki łącznej – 4–21 dzień**

Nowy zrąb, często nazywany ziarniną zaczyna naciekać obszar rany mniej więcej 4 dni od wystąpienia urazu. Liczne nowo wytworzone kapilary przyczyniają się do specyficznego ziarnistego wyglądu nowego zrębu [7]. W tym samym czasie w obszar rany napływają również makrofagi, fibroblasty. Makrofagi stanowią stałe źródło czynników wzrostu, niezbędnych dla stymulacji fibroplazji i angiogenezy, fibroblasty wytwarzają nową macierz zewnątrzkomórkową konieczną dla podtrzymania napływu i wzrostu komórek, natomiast naczynia krwionośne dostarczają tlenu i składników odżywczych do utrzymania metabolizmu komórkowego.

W chwili, gdy obficie wyprodukowana macierz kolagenowa zostanie zdeponowana, fibroblasty zaprzestają produkcji kolagenu, a bogata w fibroblasty ziarnina jest zastępowana przez bliznę. W prawidłowo gojącej się ranie wzmożona produkcja macierzy trwa ok. 3 tygodni.

Wzrasta synteza głównie kolagenu typu III, stopniowo przekształcającego się w włókna typu I.

Zdolność do obciążania włókna kolagenowe uzyskują dopiero po 300–500 dniach. Czas ten można skrócić poprzez zastosowanie odpowiedniej rehabilitacji opartej na stopniowo dawkowanym obciążeniu oraz ćwiczeniom proprioceptywnym. Stopniowe napinanie blizny tkankowej powoduje zwiększenie i ukierunkowanie włókien kolagenowych [3].

### **Ćwiczenia stosowane w obszarze bezbołowej tolerancji przez chorego**

Zadania te spełniają ćwiczenia proprioceptywne, PNF. Czynnikiem wspomagającym jest krioterapia w celu uzyskania przekrwienia z jednoczesnym pobudzeniem systemu limfatycznego, następnie ćwiczenia czynne w otwartym i zamkniętym łańcuchu kinematycznym. Ważne jest zastosowanie również treningu poprawiającego wydolność fizyczną [7].

**Faza III organizacji (modelowania)** – przetwarzanie kolagenu typu III w I.

Proces obkurczania się rany wymaga złożonego i znakomicie dopracowanego współdziałania komórek, macierzy zewnątrzkomórkowej i cytokin. Przebudowa kolagenu podczas przejścia ziarniny w bliznę jest uzależniony od ciągłej syntezy i katabolizmu kolagenu. Degradacja kolagenu w ranie odbywa się pod kontrolą licznych enzymów proteolitycznych, określanymi mianem metaloproteinaz, które wydzielane są przez makrofagi, komórki naskórka, endotelium, jak i fibroblasty [2].

Ćwiczenia w tej fazie powinny być starannie i ostrożnie dobrane w celu napinania blizny tkankowej oraz nadaniu właściwego kierunku tworzącym się włóknom kolagenowym oraz zapobieganiu jej obkurczaniu. Trening koordynacyjny, siłowy dostosowany do określonego stylu życia i wieku chorego. Na tym etapie leczenia ważne jest zwłaszcza u osób czynnie uprawiających sport codzienne dostosowanie progresywnie wzrastających obciążeń treningu siłowego (stopniowe uelastycznienie i zwiększanie wytrzymałości blizny tkankowej) w celu odtworzenia pełnych możliwości treningowych. Zakończenie tej fazy to wykonanie testów czynnościowych i podjęcie decyzji o zezwoleniu na podejmowanie aktywności sportowych [11].

### **DYSKUSJA**

Dzięki rozwojowi biologii molekularnej stwierdzono, że gojenie się uszkodzonej tkanki miękkiej jest wynikiem dynamicznego współdziałania wielu czynników molekularnych.

Znajomość procesów biochemicznych wpływa na możliwości stosowania właściwego lecze-

nia na każdym z etapów gojenia się tkanek miękkich [2].

Istnieją różnice płciowe w częstości uszkodzeń tkanek miękkich podczas aktywności fizycznej. Kobiety mają niższą zdolność syntezy kolagenu, a tym samym niższą wytrzymałość tkanek miękkich, wymagają również dłuższego leczenia [4, 16].

Zasadniczym czynnikiem skracającym okres leczenia uszkodzeń tkanek miękkich jest zastosowanie odpowiedniego, dostosowanego do rodzaju uszkodzenia, wieku i trybu życia chorego postępowania rehabilitacyjnego. Prowadzenie regularnych ćwiczeń zwiększa syntezę oraz przemianę biochemiczną kolagenu. We wszystkich trzech omówionych powyżej fazach gojenia powinna być stosowana zróżnicowana kinezyterapia oraz fizykoterapia uwzględniająca procesy biochemiczne. Spośród różnych form leczenia fizykoterapeutycznego na szczególną uwagę zasługuje krioterapia mająca wpływ na działanie przeciwzapalne, przeciwochrząstkowe i analgetyczne. Jednak nawet całkowite wygojenie tkanki nie zapewnia jej pełnej fizjologicznej wytrzymałości, a miejsce pourazowe staje się bardziej narażone na ponowne uszkodzenia [15].

#### 4. WNIOSKI

1. Rehabilitacja przyspiesza regenerację tkanek miękkich oraz fizjologiczne procesy tworzenia kolagenu.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bosch U., Krettek C.: *Tissue engineering of tendons and ligaments*, A New challenge. Unfallchirurg, 2002, 105, 87.
2. Nowak L., Olejek A.: *Biologiczno-molekularne aspekty gojenia się ran pooperacyjnych*, „Gin.Prakt.” 2004, 12, 2–30.
3. Kjaer M., Magnusson P., Krogsgaard M., Boysen Moller J.: *Extracellular matrix adaptation of tendon and skeletal muscle*, “J Anat” 2006, 208, 445–50.
4. Miller B., Hansen M., Olesn J., Schwarz P., Babraj J.: *Tendon collage synthesis At rest and after exercise in woman*, “J Appy Physiol”, 2007, 102, 507.

5. Suzuki D., Takahashi M., Abe M., Nagano A.: *Biochemical study of collage and its crosslinks in the interior cruciate ligament and tissues used as a graft for reconstruction of interior cruciate ligament*, “Connect Tissue Res” 2008, 49, 42–7.
6. Fuller G., Shields G.: *Podstawy molekularne biologii komórki*, PZWL, Warszawa 2005, 208–213.
7. Griffin L. *Rehabilitation of the injured knee*. St.Louis, Missouri: Mosby Year Book, 1995, 34–78.
8. Miller E., Rutkowski M., Mrowicka M.: *Udział reaktywnych form tlenu w uszkodzeniu mięśni wywołanym hipokinezją*, Merk Lek, 2007, 130, 314–317.
9. Hunter D. *Principles of rehabilitation*. W: Hackney R., Wallace A. *Sports medicine handbook*. London: BMJ Books, 1999, 453–472.
10. Miller E. *Rola pielęgniarstwa w profilaktyce wybranych powikłań związanych z unieruchomieniem chorego*, Problemy Pielęg, 2007, 15, 278–284.
11. Gawroński W.: *Dziesięć zasad rehabilitacji w medycynie sportowej*, „Medicina Sportiva” 2005, 9, 363–5.
12. Miller E.: *Porównanie skuteczności krioterapii miejscowej i ogólnoustrojowej w bólu przewlekłym*, „Fizjol. Pol.” 2006, 1, 27–32.
13. Zimmer K., Zagrobelny Z.: *Zastosowanie temperatur kriogenicznych w medycynie i fizjoterapii sportowej*, „Med Sport” 1999, 94, 8–12.
14. Dugue B., Leppanen E. *Adaptation related to cytokines in man: effects of regular swimming in ice-cold water*. Clin Physiol, 2000, 20, 114–21.
15. Cediti C., Ingianni G. *Compression therapy after complex soft tissue trauma and flap coverage: optimization of scar development, sewing, function and aesthetic result*. “Eur J Res” 2006, 21, 85–9.
16. Magnusson S., Hansen M., Langberg H., Miller B.: *The adaptability of tendon to loading differs in men and women*, “Int J Exp Pathol” 2007, 88, 237–40.

Elżbieta Miller  
94-124 Łódź, ul. Łyżwiarska 31  
Tel. 0604994391  
a-mail: betty.miller@interia.pl

Praca wpływła do Redakcji: 14.03.2008

Zaakceptowano do druku: 28.05.2008