

Výskumný článok

Klinická účinnosť a bezpečnosť ultrazvukom navigovanej injekcie nízkomolekulárnych peptidov z hydrolyzovaného kolagénu u pacientov s parciálnymi ruptúrami šľachy m. supraspinatus: pilotná štúdia

Luca Latini ¹, Francesco Porta ^{2,*}, Vincenzo Maccarrone ³, Davide Zompa ³, Edoardo Cipolletta ³ , Riccardo Mashadi Mirza ⁴, Emilio Filippucci ^{3,*} a Florentin Ananu Vreju ⁵

¹ Centro Medico e Fisioterapia „Salute e Benessere“ — Senigallia, 60019 Ancona, Taliansko; dr.lucalatin@gmail.com

² Interdisciplinárne pracovisko medicíny bolesti, reumatologická sekcia, Nemocnica Santa Maria Maddalena, Occhiobello, 45030 Rovigo, Taliansko

³ Reumatologické oddelenie, Katedra klinických a molekulárnych vied, Polytechnická univerzita Marche, 60131 Ancona, Taliansko; vincenzomaccarrone94@gmail.com (V.M.); edo.cipo@hotmail.it (E.C.)

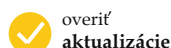
⁴ Rádiologické oddelenie, Nemocnica Riccione-Cattolica, 47923 Rimini, Taliansko; riccardo.mashadi@gmail.com

⁵ Katedra reumatológie, Univerzita medicíny a farmácie v Craiove, 200349 Craiova, Rumunsko; florentin.vreju@umfvcv.ro

* Korešpondencia: dr.fporta@gmail.com (F.P.); emilio_filippucci@yahoo.it (E.F.)

Abstrakt: **Východiská:** Táto štúdia hodnotí klinickú účinnosť a bezpečnosť dvoch ultrazvukom (US) navigovaných injekcií roztoku nízkomolekulárnych peptidov (LWP) 5 mg/1 ml získaných z hydrolyzovaného hovädzieho kolagénu u pacientov s parciálnymi ruptúrami šľachy m. supraspinatus. **Metodika:** Konsekutívne bolo zaradených celkom 21 pacientov so symptomatickými parciálnymi ruptúrami šľachy m. supraspinatus zistenými ultrazvukom; jednu injekciu dostali pri vstupnej návšteve (T0) a jednu po dvoch týždňoch (T1). Primárnym ukazovateľom bola vizuálna analógová škála (VAS) pre bolesť. Sekundárnymi ukazovateľmi boli celkové skóre indexu bolesti a disability ramena (SPADI) a bezpečnosť injekcií LWP. Pacienti boli vyšetrení na začiatku (T0), pri kontrolnej návšteve v 2. týždni (T1) a pri kontrolnej návšteve v 12. týždni (T2). **Výsledky:** Medzi návštevami T0 a T2 sa zistilo štatisticky významné zlepšenie oboch ukazovateľov, bolesti podľa VAS aj celkového skóre SPADI. Ultrazvukom navigované injekcie boli dobre tolerované a okrem jedného pacienta s progresiou ruptúry šľachy neboli zaznamenané žiadne nežiaduce udalosti. **Záver:** Ultrazvukom navigovaná injekčná liečba roztokom LWP do ruptúry vnútri šľachy sa ukázala ako bezpečná a účinná pri zlepšení bolesti aj funkcie ramena pri kontrolnej návšteve po 12 týždňoch. Túto pilotnú štúdiu treba považovať za prvý krok odôvodňujúci väčšie konfirmačné skúmanie.

Kľúčové slová: Bolesť ramena; Hydrolyzované kolagénové peptidy; Ultrazvukom navigované injekcie; Ultrasonografia; Ruptúra šľachy m. supraspinatus



Citácia: Latini, L.; Porta, F.; Maccarrone, V.; Zompa, D.; Cipolletta, E.; Mirza, R.M.; Filippucci, E.; Vreju, F.A. Klinická účinnosť a bezpečnosť ultrazvukom navigovanej injekcie nízkomolekulárnych peptidov z hydrolyzovaného kolagénu u pacientov s parciálnymi ruptúrami šľachy m. supraspinatus: pilotná štúdia. *Life* **2024**, *14*, 1351.

<https://doi.org/10.3390/life14111351>

Akademický editor: Ke-Vin Chang

Doručené: 23. septembra 2024

Revidované: 16. októbra 2024

Prijaté: 19. októbra 2024

Publikované: 22. októbra 2024



Copyright: © 2024, autori. Licencované vydavateľstvom MDPI, Bazilej, Švajčiarsko. Tento článok je článkom s otvoreným prístupom šíreným za podmienok licencie [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Úvod

Muskuloskeletálna bolesť je jednou z najčastejších príčin disability v západnom svete a rameno bolo bolestivým miestom približne v tretine prípadov [1–3].

Pretrvávajúca bolesť ramena je veľmi častý stav, ktorý postihuje mladých aj starších pacientov, s najvyššou prevalenciou u manuálne pracujúcich a u športovcov vykonávajúcich pohyby nad hlavou. Takýto stav máva multifaktoriálnu patogenézu a je spojený s vysokými spoločenskými nákladmi a záťažou pre pacienta [4,5].

Medzi časté príčiny jednostrannej pretrvávajúcej bolesti ramena patria burzitída, tendinopatia, ruptúra rotátorovej manžety (RC), adhezívna kapsulitída, impingement syndróm, artróza glenohumerálneho kĺbu a ďalšie príčiny degeneratívneho ochorenia kĺbu alebo úrazových poranení, a to buď v kombinácii, alebo samostatne. V bežnej populácii tvoria ochorenia rotátorovej manžety 30 – 40 % všetkých bolestí ramena [6,7]. Podľa odporúčaní Talianskej spoločnosti pre svaly, väzy a šľachy (I.S.MU.L.T.) sú klinické a ultrazvukové (US) vyšetrenie dvoma „východiskovými bodmi“ hodnotenia pacienta s ochorením ramena [8].

Za posledné dve desaťročia sa ultrazvuk čoraz viac používa na rýchle a neinvazívne vizuálne potvrdenie muskuloskeletálnej patológie zistenej fyzikálnym vyšetrením. Platí to najmä v anatomicky zložitých lokalitách, ako je rameno, kde môžu byť postihnuté rôzne štruktúry vedúce k veľmi podobnému klinickému obrazu [9–12]. Zobrazovanie v reálnom čase a jasná vizualizácia ihly a cieľa navyše robia z ultrazvuku najvhodnejší nástroj na navigovanie injekcií [13–15]. Napriek tomu, že vo väčšine prípadov zostáva štandardom v bežnej klinickej praxi nenavigovaný výkon, podľa našich skúseností je ultrazvuková navigácia veľmi dôležitá, ak nie nevyhnutná, najmä keď účinnosť injekcie závisí od presného umiestnenia hrotu ihly, a teda liečiva, do cieľovej oblasti. Parciálna ruptúra rotátorovej manžety je malý patologický cieľ, ktorý si na identifikáciu a topografické umiestnenie vyžaduje diagnostické zobrazenie [16,17]. Anatomické orientačné body totiž nestačia na potvrdenie presného umiestnenia ihly na úrovni patologického cieľa.

Hoci neexistuje jednotný validovaný protokol, konzervatívny manažment sa považuje za prvý liečebný prístup pri parciálnych ruptúrach šľachy (< 1 cm). Úvodnú nechirurgickú starostlivosť možno bezpečne poskytnúť pacientom vybraným podľa špecifických klinických a patologických charakteristík: vyšší vek (> 70 rokov) s chronickými ruptúrami, ireparabilné ruptúry rotátorovej manžety s ireverzibilnými patologickými zmenami vrátane svalovej atrofie a tukovej infiltrácie spolu s migráciou hlavy humeru nahor a glenohumerálnou artropatiou a malé (< 1 cm) kompletne ruptúry alebo parciálne ruptúry bez ohľadu na vek. U pacientov s uvedenými charakteristikami sa konzervatívna liečba javí ako úspešný prístup s pozitívnym funkčným výsledkom v rozmedzí 40 % až 60 % prípadov [18]. Naopak, včasný chirurgický zákrok treba zvážiť pri významných (väčších ako 1 – 1,5 cm) akútnych ruptúrach a u mladých pacientov s kompletnými ruptúrami, ktorí majú vysoké riziko vzniku ireparabilných zmien rotátorovej manžety [18–20].

V poslednom desaťročí literatúra zdôraznila úlohu hydrolyzovaného kolagénu ako liečebnej možnosti pri artróze a ďalších muskuloskeletálnych ochoreniach vrátane tendinopatie rotátorovej manžety [21–24]. Podľa našich najlepších vedomostí však neboli publikované žiadne štúdie o účinnosti injekcií nízkomolekulárnych kolagénových peptidov (LWP) v liečbe ruptúr šľachy m. supraspinatus.

Zdôvodnenie úlohy injekcií LWP v liečbe ruptúr šľachy sa opiera najmä o predbežné a obmedzené, no povzbudivé dôkazy z predchádzajúcich in vitro štúdií [25,26]. Konkrétne v štúdií Randelliho a spol. dokázala injekčná zdravotnícka zlúčenina obsahujúca kolagén typu I navodiť anabolický fenotyp v kultivovaných ľudských tenocytoch získaných z fragmentov gluteálnych šliach odobratých u pacientov, ktorí podstúpili totálnu endoprotézu bedrového kĺbu [26].

Cieľom tejto pilotnej štúdie bolo predbežne preskúmať, či liečba pozostávajúca z dvoch ultrazvukom navigovaných injekcií LWP hovädzieho pôvodu u pacientov s ultrazvukom zistenými parciálnymi ruptúrami šľachy m. supraspinatus môže byť klinicky účinná a bezpečná.

2. Materiál a metodika

2.1. Dizajn štúdie

Predložená štúdia je prospektívne, nerandomizované, nekontrolované pilotné skúmanie zahŕňajúce konšekutívnych pacientov so symptomatickou parciálnou alebo malou kompletnou ruptúrou šľachy m. supraspinatus (maximálny priemer < 1 cm) diagnostikovanou ultrazvukom.

Pacienti boli považovaní za vhodných na ultrazvukom navigované injekcie LWP, ak spĺňali nasledujúce zaraďovacie kritériá: vek 18 rokov alebo viac, pretrvávajúca bolesť ramena aspoň jeden mesiac a ultrazvukový nález parciálnej alebo malej kompletnej ruptúry šľachy m. supraspinatus (maximálny priemer < 1 cm).

Vylučovacie kritériá zahŕňali: ultrazvukový nález iných relevantných patologických zmien ramena [t. j. ruptúry rotátorovej manžety iné ako šľachy m. supraspinatus, kalcifikujúca tendinopatia rotátorovej manžety, stredne ťažká/ťažká tenosynovitída

bicepsu, stredne ťažká/ťažká glenohumerálna synovitída a stredne ťažká/ťažká subdeltoidná (SAD) burzitída], predchádzajúcu operáciu alebo anamnézu závažného úrazu na úrovni ramena, známu diagnózu reumatických ochorení — kryštálmi podmienenej artritídy, zápalovej artritídy, fibromyalgie alebo symptomatického ochorenia krčnej chrbtice — a známe hypersenzitívne reakcie na lieky.

Aby sa neovplyvnili účinky LWP na hojenie tkaniva, jedinou záchrannou medikáciou povolenou počas štúdie bol perorálny paracetamol v maximálnej dávke 3 g/deň.

Pacienti boli hodnotení trikrát: pred prvou injekciou LWP (vstupná návšteva, T0), 2 týždne po vstupnej návšteve (prvá kontrolná návšteva, T1) a 12 týždňov po vstupnej návšteve (druhá kontrolná návšteva, T2). Pri každej návšteve sa zaznamenali nasledujúce klinické údaje: vizuálna analógová škála (VAS) pre bolesť a index bolesti a disability ramena (SPADI) [27].

Klinické údaje zaznamenávali dvaja reumatológovia, ktorí neboli zapojení do ultrazvukových vyšetrení ani do ultrazvukom navigovaných injekcií. Štúdia sa uskutočnila v súlade s Helsinskou deklaráciou a všetci pacienti pred zaradením poskytli informovaný súhlas. Tento výskum sa uskutočnil v súlade s etickými štandardmi a schválila ho miestna etická komisia Krajskej pohotovostnej nemocnice v Craiove v Rumunsku pod číslom 22763/09.05.2023.

2.2. Ultrazvukové vyšetrenie

Ultrazvukové vyšetrenie sa vykonalo s cieľom získať údaje na zaradenie alebo vylúčenie pacientov zo štúdie, navigovať injekcie a posúdiť patológiu ramena zodpovednú za zlyhanie liečby.

Ramená pacientov boli vyšetrené prístrojom MyLab Class C s lineárnou sondou 8 – 13 MHz alebo prístrojom MyLab X75 s lineárnou sondou 3 – 15 MHz (Esaote SpA, Janov, Taliansko) podľa štandardizovaných postupov EULAR pre ultrazvukové zobrazovanie z roku 2017 [28]. Všetky ultrazvukové vyšetrenia vykonával reumatológ zaslepený voči klinickým údajom, aby zachytil ultrazvukové nálezy uvedené v zaraďovacích a vylučovacích kritériách. Ultrazvukové hodnotenie bolo zamerané na zistenie parciálnej alebo malej kompletnej ruptúry šľachy m. supraspinatus (maximálny priemer < 1 cm) a na vylúčenie iných relevantných patologických zmien ramena. Ruptúra šľachy m. supraspinatus bola definovaná ako hypoechogénny alebo anechogénny defekt šľachy so znakmi alebo bez znakov, ako je príznak chrupavkového rozhrania, ohraničené oploštenie alebo konkavita povrchového okraja šľachy, nepravidelnosť kortikalis veľkého hrbolčeka a/alebo mierne synoviálne zápalové znaky (burzitída SAD a/alebo tenosynovitída bicepsu a/alebo výpotok v glenohumerálnom kĺbe) [29].

Za kompletnú ruptúru šľachy m. supraspinatus sme považovali léziu zasahujúcu celú hrúbku šľachy, kým parciálna ruptúra znamená neúplnú ruptúru zasahujúcu buď burzálnu, intrasubstančnú, alebo artikulárnu stranu šľachy [30].

2.3. Ultrazvukom navigovaná injekcia

Všetci pacienti podstúpili dve ultrazvukom navigované injekcie LWP: pri vstupnej návšteve a pri prvej kontrolnej návšteve. Ultrazvukom navigované injekcie sa vykonali podľa štandardizovaného protokolu [13,16].

Injekcia sa podávala s použitím nesterilných rukavíc, nesterilného návleku na sondu a chlórhexidínu ako vodivého média medzi dezinfikovanou kožou a návlekom na sondu. Ďalšie podrobnosti o technike asepsy a dezinfekcie sú opísané inde [13].

Všetci pacienti boli požiadaní, aby si sadli oproti lekárovi, s ramenom v neutrálnej polohe, lakťom flektovaným do 90 stupňov a predlaktím v supinácii položeným na stehne na rovnakej strane.

Takýto protokol možno zhrnúť do nasledujúcich krokov:

- operátor s umytými rukami a v nesterilných rukaviciach;
- príprava pomôcok: (1) zhromaždenie materiálu a (2) kontrola neporušenosti obalov a dátumov expirácie;

- príprava ultrazvukovej sondy: (1) očistenie sondy suchým mäkkým papierom; (2) naniesenie nesterilného gélu na dosadaciu plochu sondy a (3) natiahnutie nelubrikovaného, nesterilného, zrolovaného návleku na sondu, pričom ako vodivé médium medzi dezinfikovanou kožou a sterilným návlekom na sondu sa použil roztok alkoholu a chlórhexidínu;
- príprava miesta vpichu: (1) výber oblasti kože; (2) prvá dezinfekcia celého poľa vpichu gázou s povidón-jódом v cieľovej oblasti kože krúživým pohybom od stredu k okraju (opakovaná 3-krát); pri alergii na jód sa použil roztok alkoholu a chlórhexidínu; (3) aplikácia chladiaceho nesterilného lokálneho anestetika (sprej etylchlorid) a (4) druhá dezinfekcia cieľovej oblasti kože gázou s povidón-jódом krúživým pohybom (opakovaná ďalšie 3-krát).

Pacient bol uložený na vyšetrovacie lehátko tak, aby oblasť vpichu bola v pohodlnej polohe umožňujúcej úplné svalové uvoľnenie. V niektorých prípadoch (napr. pacient bez kontroly trupu, predchádzajúca epizóda synkopy) sa injekcia do šľachy podala v ľahu na vyšetrovacom lekátku.

Reumatológ použil voľnou rukou vedený priamy ultrazvukom navigovaný anterolaterálny prístup v rovine sondy (in-plane), aby zobrazil správne umiestnenie hrotu ihly a podanie LWP do ruptúry šľachy. Na podanie LWP do lézie vnútri šľachy sa použila špecifická zdravotnícka pomôcka (vopred pripravená sterilná jednorazová injekčná striekačka s 5 mg/ml 1 ml roztoku hydrolyzovaných hovädzích LWP, Tiss'You Srl RSM). Použila sa ihla veľkosti 22 G. Správnosť výkonu a rozptýlenie roztoku LWP sa overili ultrazvukovým hodnotením v reálnom čase ([Obrázok A1](#)).

2.4. Sledované ukazovatele

Primárnym sledovaným ukazovateľom bola bolesť podľa VAS. Sekundárnymi ukazovateľmi boli celkové skóre SPADI a bezpečnosť injekcií LWP. SPADI je pacientom vyplňaný index s 13 položkami, ktorý pozostáva z 13 položiek hodnotiacich dve hlavné domény: bolesť (5 položiek) a disabilitu (8 položiek) [30].

Bolesť podľa VAS bola zvolená ako primárny ukazovateľ, pretože bolesť bola jedným z kritérií vstupu do štúdie, kým SPADI bol zvolený ako sekundárny ukazovateľ, pretože sa považuje za preferovaný dotazník špecifický pre rameno na hodnotenie pacientov s bolestivým ramenom v bežnej praxi, a to na základe celkového posúdenia hlavných otázok validity vrátane citlivosti na skutočnú zmenu a použiteľnosti [27].

Klinická účinnosť injekcií LWP bola definovaná pomocou hodnôt minimálneho klinicky významného rozdielu ako zlepšenie o 1,37 cm pri bolesti podľa VAS a o 8 bodov pri SPADI [31,32].

2.5. Štatistická analýza

Kvalitatívne premenné sa uvádzali ako absolútna početnosť a/alebo zodpovedajúce percento, kým kvantitatívne premenné sa podľa vhodnosti uvádzali ako priemer a smerodajná odchýlka (SD) alebo medián a medzikvartilové rozpätie. Na porovnanie kvalitatívnych premenných sa použil chí-kvadrát test a na porovnanie kvantitatívnych premenných sa podľa vhodnosti použili Studentov t-test a Mannov-Whitneyho U test. Za významné sa považovali obojstranné p-hodnoty menšie ako 0,05. Štatistická analýza sa vykonala v programe STATA (StataCorp, College Station, TX, USA) v. 17.

3. Výsledky

Zaradených bolo celkom 21 pacientov. Ich priemerný vek bol 64,2 (SD 10,8) roka. Jedenásť pacientov (52,4 %) boli ženy. Iba jeden pacient neabsolvoval druhú kontrolnú návštevu.

Medzi vstupnou návštevou (T0) a T2 sa zistilo štatisticky významné zlepšenie oboch sledovaných ukazovateľov tejto štúdie (t. j. bolesti podľa VAS a celkového skóre SPADI).

[Tabuľka A1](#) a [Obrázok A2](#) v [prílohe A](#) uvádzajú hodnoty bolesti podľa VAS a celkové skóre SPADI na začiatku a pri kontrolných návštevách.

V porovnaní so vstupnými hodnotami zaznamenanými v T0 sa zlepšenie hodnoty bolesti podľa VAS zistilo u 3 (14,3 %) pacientov pri kontrole T1 a u 17 (81 %) pri

kontrolnej návšteve T2. Kým štatisticky významný rozdiel v hodnotách bolesti podľa VAS medzi T0 a T1 zaznamenaný nebol ($p = 0,07$), významné zlepšenie sa pozorovalo medzi T0 a T2 ($p < 0,01$) a medzi T1 a T2 ($p < 0,01$).

Pokiaľ ide o celkové skóre SPADI, zlepšenie sa zistilo u 13 (61,9 %) pacientov pri kontrole T1 a u 18 (85,7 %) pri kontrolnej návšteve T2. Štatisticky významný rozdiel v celkovom skóre SPADI sa zistil medzi T0 a T1 ($p < 0,01$) a medzi T0 a T2 ($p < 0,01$). Hoci sa medzi T1 a T2 zaznamenalo ďalšie zlepšenie, rozdiel v celkovom skóre SPADI nebol štatisticky významný ($p = 0,08$).

Napokon, ultrazvukom navigované injekcie boli dobre tolerované u všetkých pacientov. Len u jedného pacienta sa hodnota bolesti podľa VAS nezlepšila (hodnoty bolesti podľa VAS pri jednotlivých návštevách boli 71 mm v T0, 71 mm v T1 a 75 mm v T2) a pri návšteve T2 ultrazvuk zistil progresiu ruptúry šľachy m. supraspinatus s maximálnym priemerom > 1 cm.

4. Diskusia

Šľacha je zložka spojivového tkaniva muskuloskeletálneho systému, ktorá sa podieľa na prenose sily medzi svalom a kosťou. Jej kolagénová štruktúra je popretkávaná početnými nefibrilárnymi proteínmi, ktoré sú nevyhnutné na zabezpečenie schopnosti stabilne znášať záťaž [7].

Neporušenosť šľachy je pre funkciu muskuloskeletálneho systému nevyhnutná a ruptúra šľachy môže znamenať široké spektrum disability. Poranenie šľachy vedie k ireverzibilnému narušeniu jej štruktúry a „restitutio ad integrum“ štruktúry šľachy dodnes predstavuje výzvu pre klinickú aj výskumnú oblasť. Funkciu šľachy však možno obnoviť aj bez štrukturálnej neporušenosti spredu ruptúry.

Šľacha je zložená prevažne z fibríl kolagénu typu I usporiadaných paralelne pozdĺž osi šľachy. Priestorové usporiadanie kolagénu typu I špecifické pre šľachu je nevyhnutné na zabezpečenie mechanických vlastností potrebných pre funkciu šľachy [33]. Tenocyty, hlavné rezidentné bunky šľachy, „vnímajú“ záťaž z extracelulárnej matrix (ECM) a naopak ECM modulujú [34]. Opakovaná zdravá záťaž, ako pri cvičení, môže podporovať remodeláciu šľachy a viesť k dlhodobému zlepšeniu jej štruktúry a funkcie. Remodelácia šľachy zahŕňa syntézu aj degradáciu kolagénu, pričom čistá degradácia sa začína hneď po cvičení a potom prechádza do čistej syntézy. Pozorovaný rozpad ECM naznačuje, že v adaptácii šľachy pravdepodobne zohrávajú úlohu matrixové metaloproteínázy (MMP) [35]. Poranené šľachy natívnu ECM úplne neobnovia, čo vedie k zmenenému biologickému a mechanickému prostrediu. Hojenie šľachy v dospelosti je charakterizované tvorbou jazvy s neusporiadaným tkanivom a zníženými mechanickými vlastnosťami. Ukázalo sa, že fyziologické cvičenie zvyšuje obrat kolagénu I a podporuje anabolickú odpoveď [36]. Schopnosť telopeptidov kolagénu typu I viazať susedné molekuly kolagénu je známa ako úvodná udalosť fibrilogenézy [37].

V posledných rokoch bolo na podporu hojenia šliach navrhnutých niekoľko biomateriálov [38], no dodnes sú dôkazy podporujúce ich systematické používanie u pacientov s ruptúrami šliach stále nedostatočné.

Používanie zdravotníckych pomôcok na báze kolagénových peptidov, podávaných perorálne alebo intraartikulárnou injekciou, sa ukázalo ako účinné v manažmente artrózy kolena a u pacientov s ochoreniami rotátorovej manžety, ako aj pri zvyšovaní svalovej výkonnosti a prevencii poranení mäkkých tkanív u športovcov [24,39–43]. Väčšina štúdií preukázala štatisticky významné zlepšenie bolesti aj disability ramena, pričom dosiahnuté výsledky pretrvávali až do 6-mesačného sledovania [24,39,40,42].

In vitro štúdie navyše ukázali účinnosť LWP pri podpore biosyntézy molekúl matrix v šľachách, väzoch a kultivovaných chondrocytoch. Možnú úlohu kolagénu, nie však LWP, v liečbe laterálnej epikondylitídy a ruptúr rotátorovej manžety skúmalo len niekoľko štúdií [44,45].

Naša štúdia vychádza aj z dôkazov, že stimuláciu syntézy extracelulárnej matrix (ECM) pravdepodobne spôsobujú špecifické peptidy obsahujúce Hyp-Pro-Gly s molekulovou veľkosťou < 10 kDa [46–48].

Podľa našich najlepších vedomostí dodnes v literatúre neexistujú štúdie zamerané na úlohu injekcií LWP hydrolyzovaného kolagénu pri parciálnych alebo malých kompletných ruptúrach rotátorovej manžety.

Aby sme zachovali exploračný charakter tejto pilotnej štúdie, rozhodli sme sa nezaradiť randomizovanú ani placebo kontrolovanú skupinu. V predchádzajúcej práci sa podobný liečebný protokol ukázal ako účinný pri ultrazvukom navigovaných injekciách biokompatibilnej kyseliny hyalurónovej prispôbenej mäkkým tkanivám pri ruptúrach rotátorovej manžety [16].

Predložená štúdia ukázala, že použitie zdravotníckej pomôcky na báze LWP získaných z hydrolyzovaného hovädzieho kolagénu bolo bezpečné a účinné pri znižovaní bolesti aj pri zlepšovaní funkcie ramena.

Zatiaľ čo v 12. týždni sa zistilo štatisticky významné zlepšenie bolesti podľa VAS aj celkového skóre SPADI, pacienti uvádzali rýchlejšie zlepšenie funkcie ramena než hodnota bolesti podľa VAS.

Rozdielne načasovanie zlepšenia bolesti podľa VAS a celkového skóre SPADI, keď hodnoty bolesti podľa VAS klesali pomalšie ako celkové skóre SPADI, možno vysvetliť očakávaným zápalovým účinkom v matrix šľachy vyvolaným injekciami roztoku LWP.

Pre exploračný charakter tejto pilotnej štúdie nebolo možné dospieť k definitívnemu záveru o účinnosti injekcií LWP a treba uviesť viacero nedostatkov. Prvým je obmedzený počet pacientov hodnotených v jedinom centre a chýbajúca kontrolná skupina. Druhým je pomerne krátka doba sledovania (t. j. dvanásť týždňov). Po tretie, v období sledovania sa neodporúčala žiadna iná liečba okrem perorálneho paracetamolu v maximálnej dávke 3 g/deň, aby bolo možné prípadnú účinnosť pripísať injekčnej liečbe LWP. Okrem toho by popri bolesti podľa VAS a SPADI bolo možné uvažovať o rozsiahlejšom klinickom hodnotení. Napokon, na hodnotenie účinnosti injekcií LWP sa nepoužili ani ultrazvukové, ani MR nálezy. V našej štúdii sa ultrazvuk pri kontrolných návštevách používal na zistenie patológie ramena zodpovednej za zlyhanie liečby a progresia poškodenia šľachy sa zistila len u jedného pacienta.

Napriek uvedeným obmedzeniam priniesla predložená štúdia výsledky, ktoré odôvodňujú ďalší výskum na potvrdenie klinickej účinnosti aj bezpečnostného profilu injekčnej liečby LWP v placebom kontrolovanom multicentrickom skúmaní.

5. Závery

Získané výsledky predbežne podporujú hypotézu, že séria dvoch ultrazvukom navigovaných injekcií LWP je účinnou a bezpečnou liečebnou možnosťou pre pacientov s ultrazvukom zistenými parciálnymi ruptúrami šľachy m. supraspinatus. Hoci naše výsledky nie sú definitívne, sú povzbudivé a odôvodňujú ďalšie štúdie v tejto výskumnej oblasti na získanie pevnejších dôkazov o tejto téme.

Príspevky autorov: Konceptia, E.F., F.P. a F.A.V.; metodika, L.L. a E.C.; validácia, R.M.M., E.F. a F.P.; skúmanie, L.L.; zdroje, L.L.; spracovanie údajov, V.M. a D.Z.; príprava pôvodného návrhu rukopisu, L.L. a E.C.; revízia a editovanie textu, E.F., F.P. a F.A.V.; vizualizácia, E.F., F.P. a F.A.V.; dohľad, E.F. Všetci autori si publikovanú verziu rukopisu prečítali a súhlasia s ňou.

Financovanie: Tento výskum nezískal žiadne externé financovanie.

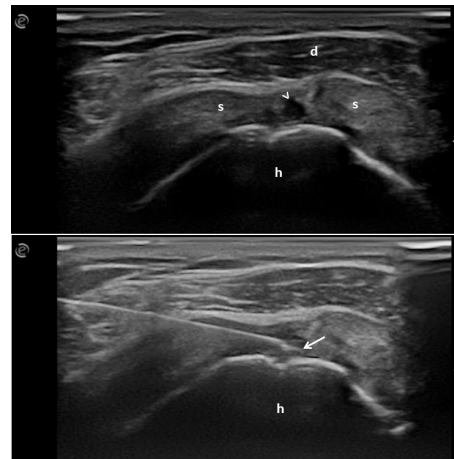
Vyhlásenie etickej komisie: Štúdia sa uskutočnila v súlade s Helsinskou deklaráciou a schválila ju etická komisia nemocnice Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova pod číslom 22763 dňa 9. mája 2023.

Vyhlásenie o informovanom súhlase: Informovaný súhlas bol získaný od všetkých osôb zaradených do štúdie. Na publikovanie tohto článku bol od pacienta (pacientov) získaný písomný informovaný súhlas.

Vyhlásenie o dostupnosti údajov: Údaje prezentované v tejto štúdii sú dostupné na požiadanie u korešpondujúceho autora. Údaje nie sú verejne dostupné z dôvodov všeobecného nariadenia o ochrane údajov (GDPR).

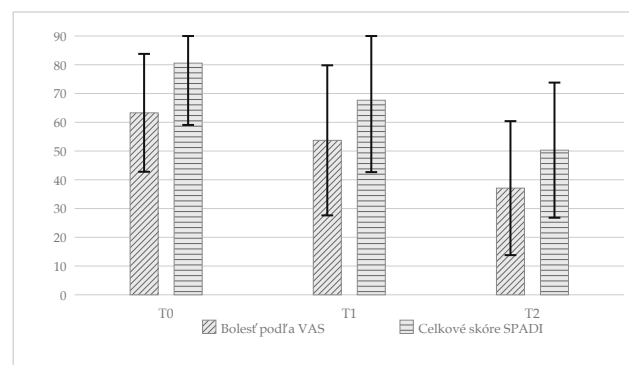
Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Príloha A



Obrázok A1. Pozdĺžny obraz šľachy m. supraspinatus. a. Parciálna ruptúra šľachy (hrot šípky). b. Šípka ukazuje na hrot ihly umiestnený v lézii šľachy. h = hlavica humeru; s = šľacha m. supraspinatus; d = deltový sval.

	Bolesť podľa VAS	Celkové skóre SPADI
T0	63,28571429	80,57142857
T1	53,71428571	67,66666667
T2	37,1	50,3



Obrázok A2. Hodnoty bolesti podľa VAS a celkové skóre SPADI na začiatku a pri kontrolných návštevách. SPADI = index bolesti a disability ramena; VAS = vizuálna analógová škála.

Tabuľka A1. Hodnoty bolesti a funkčný stav na začiatku (T0) a pri kontrolných návštevách (T1 a T2).

	Bolesť podľa VAS	Celkové skóre SPADI
Vstupná návšteva (T0)	63 ± 20,5	80,6 ± 21,5
Prvá kontrolná návšteva (T1)	54 ± 26,1	67,7 ± 25
Druhá kontrolná návšteva (T2)	37 ± 23,3	50,3 ± 23,5
p-hodnota (T0–T1)	0,07	< 0,01
p-hodnota (T0–T2)	< 0,01	< 0,01
p-hodnota (T1–T2)	< 0,01	0,08

SPADI: index bolesti a disability ramena. VAS: vizuálna analógová škála.

Literatúra

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017, 390, 1211–1259, Erratum in *Lancet* 2017, 390, e38. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Urwin, M.; Symmons, D.; Allison, T.; Brammah, T.; Busby, H.; Roxby, M.; Simmons, A.; Williams, G. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: The comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann. Rheum. Dis.* 1998, 57, 649–655. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

3. Lucas, J.; van Doorn, P.; Hegedus, E.; Lewis, J.; van der Windt, D. A systematic review of the global prevalence and incidence of shoulder pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2022**, *23*, 1073. [\[CrossRef\]](#)
4. Herberts, P.; Kadefors, R.; Högfors, C.; Sigholm, G. Shoulder pain and heavy manual labor. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **1984**, *191*, 166–178. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Linaker, C.H.; Walker-Bone, K. Shoulder disorders and occupation. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2015**, *29*, 405–423. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
6. Bunker, T. Rotator cuff disease. *Curr. Orthop.* **2002**, *16*, 223–233. [\[CrossRef\]](#)
7. Akhtar, A.; Richards, J.; Monga, P. The biomechanics of the rotator cuff in health and disease—A narrative review. *J. Clin. Orthop. Trauma.* **2021**, *18*, 150–156. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
8. Oliva, F.; Piccirilli, E.; Bossa, M.; Via, A.G.; Colombo, A.; Chillemi, C.; Gasparre, G.; Pellicciari, L.; Franceschetti, E.; Rugiero, C.; et al. IS Mu.LT—Rotator Cuff Tears Guidelines. *Muscles Ligaments Tendons J.* **2016**, *5*, 227–263. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
9. Corazza, A.; Orlandi, D.; Fabbro, E.; Ferrero, G.; Messina, C.; Sartoris, R.; Perugin Bernardi, S.; Arcidiacono, A.; Silvestri, E.; Sconfienza, L.M. Dynamic high-resolution ultrasound of the shoulder: How we do it. *Eur. J. Radiol.* **2015**, *84*, 266–277. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Serpi, F.; Albano, D.; Rapisarda, S.; Chianca, V.; Sconfienza, L.M.; Messina, C. Shoulder ultrasound: Current concepts and future perspectives. *J. Ultrason.* **2021**, *21*, e154–e161. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
11. Bethina, N.K.; Torralba, K.D.; Choi, K.S.; Fairchild, R.M.; Cannella, A.C.; Salto, L.; Kissin, E.Y.; Yinh, J.; Aggarwal, M.; Thiele, R.; et al. North American musculoskeletal ultrasound scanning protocol of the shoulder, elbow, wrist, and hand: Update of a Delphi Consensus Study. *Clin. Rheumatol.* **2022**, *41*, 3825–3835. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Okoroha, K.R.; Fidai, M.S.; Tramer, J.S.; Davis, K.D.; Kolowich, P.A. Diagnostic accuracy of ultrasound for rotator cuff tears. *Ultrasonography* **2019**, *38*, 215–220. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
13. Cipolletta, E.; Filippucci, E.; Incorvaia, A.; Schettino, M.; Smerilli, G.; Di Battista, J.; Tesei, G.; Cosatti, M.A.; Di Donato, E.; Tardella, M.; et al. Ultrasound-Guided Procedures in Rheumatology Daily Practice: Feasibility, Accuracy, and Safety Issues. *J. Clin. Rheumatol.* **2021**, *27*, 226–231. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Gomez-Casanovas, E.; Rojals, V.M.; Fernandez, A.P.; Busquets, M.P.; Lizarzaburu, M.S. Ultrasound-guided interventions in rheumatology. *Eur. J. Rheumatol.* **2022**, *11*, S323–S333. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Lin, J.S.; Gimarc, D.C.; Adler, R.S.; Beltran, L.S.; Merkle, A.N. Ultrasound-Guided Musculoskeletal Injections. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* **2021**, *25*, 769–784. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Cipolletta, E.; Mashadi Mirza, R.; Di Matteo, A.; Di Carlo, M.; Grassi, W.; Filippucci, E. Clinical efficacy of ultrasound-guided hyaluronic acid injections in patients with supraspinatus tendon tear. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2021**, *39*, 769–774. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Messina, C.; Banfi, G.; Orlandi, D.; Lacelli, F.; Serafini, G.; Mauri, G.; Secchi, F.; Silvestri, E.; Sconfienza, L.M. Ultrasound-guided interventional procedures around the shoulder. *Br. J. Radiol.* **2016**, *89*, 20150372. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
18. Tashjian, R.Z. Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clin. Sports Med.* **2012**, *31*, 589–604. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Pandey, V.; Jaap Willems, W. Rotator cuff tear: A detailed update. *Asia Pac. J. Sports Med. Arthrosc. Rehabil. Technol.* **2015**, *2*, 1–14. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
20. Tarantino, D.; Mottola, R.; Palmeri, S.; Sirico, F.; Corrado, B.; Gnasso, R. Intra-Articular Collagen Injections for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 4390. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
21. Zdzieblik, D.; Oesser, S.; Baumstark, M.W.; Gollhofer, A.; König, D. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly and omized men: A randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*, 1237–1245. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
22. De Luca, P.; Colombini, A.; Carimati, G.; Beggio, M.; de Girolamo, L.; Volpi, P. Intra-Articular Injection of Hydrolyzed Collagen to Treat Symptoms of Knee Osteoarthritis. A Functional In Vitro Investigation and a Pilot Retrospective Clinical Study. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 975. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
23. Furuzawa-Carballeda, J.; Lima, G.; Llorente, L.; Nuñez-Álvarez, C.; Ruiz-Ordaz, B.H.; Echevarría-Zuno, S.; Hernández-Cuevas, V. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Sci. World J.* **2012**, *2012*, 342854. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
24. Corrado, B.; Bonini, I.; Chirico, V.A.; Filippini, E.; Liguori, L.; Magliulo, G.; Mazzuocolo, G.; Rosano, N.; Gisonni, P. Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus tendinopathy: A case series pilot study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **2020**, *34* (Suppl. 2), 33–39. [\[PubMed\]](#)
25. Edgar, S.; Hopley, B.; Genovese, L.; Sibilla, S.; Laight, D.; Shute, J. Effects of collagen-derived bioactive peptides and natural antioxidant compounds on proliferation and matrix protein synthesis by cultured normal human dermal fibroblasts. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 10474. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
26. Randelli, F.; Menon, A.; Giai Via, A.; Mazzoleni, M.G.; Sciancalepore, F.; Brioschi, M.; Gagliano, N. Effect of a Collagen-Based Compound on Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells* **2018**, *7*, 246. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

27. Breckenridge, J.D.; McAuley, J.H. Shoulder Pain and Disability Index (SPADI). *J. Physiother.* 2011, 57, 197. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Möller, I.; Janta, I.; Backhaus, M.; Ohrndorf, S.; Bong, D.A.; Martinoli, C.; Filippucci, E.; Sconfienza, L.M.; Terslev, L.; Damjanov, N.; et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 1974–1979. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Bianchi, S.; Martinoli, C. *Ultrasound of the Musculoskeletal System*, 1st ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2007.
30. Paul, A.; Lewis, M.; Shadforth, M.F.; Croft, P.R.; Van Der Windt, D.A.; Hay, E.M. A comparison of four shoulder-specific questionnaires in primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 1293–1299. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
31. Hawker, G.A.; Mian, S.; Kendzerska, T.; French, M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CpGs), short Form-36 bodily pain scale (SF-36 BPs), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.* 2011, 63, S240–S252.
32. Roy, J.S.; MacDermid, J.C.; Woodhouse, L.J. Measuring shoulder function: A systematic review of four questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2009, 61, 623–632. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Gaut, L.; Duprez, D. Tendon development and diseases. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2016, 5, 5–23. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Andarawis-Puri, N.; Flatow, E.L.; Soslowsky, L.J. Tendon basic science: Development, repair, regeneration, and healing. *J. Orthop. Res.* 2015, 33, 780–784. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
35. Sun, H.B.; Andarawis-Puri, N.; Li, Y.; Fung, D.T.; Lee, J.Y.; Wang, V.M.; Basta-Pljakic, J.; Leong, D.J.; Sereysky, J.B.; Ros, S.J.; et al. Cycle-dependent matrix remodeling gene expression response in fatigue-loaded rat patellar tendons. *J. Orthop. Res.* 2010, 28, 1380–1386. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
36. Langberg, H.; Rosendal, L.; Kjaer, M. Training-induced changes in peritendinous type I collagen turnover determined by microdialysis in humans. *J. Physiol.* 2001, 534 Pt 1, 297–302. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
37. Kunii, S.; Morimoto, K.; Nagai, K.; Saito, T.; Sato, K.; Tonomura, B. Actinidain-hydrolyzed type I collagen reveals a crucial amino acid sequence in fibril formation. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 17465–17470. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
38. Tang, Y.; Wang, Z.; Xiang, L.; Zhao, Z.; Cui, W. Functional biomaterials for tendon/ligament repair and regeneration. *Regen. Biomater.* 2022, 9, rbac062. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
39. Corrado, B.; Bonini, I.; Alessio Chirico, V.; Rosano, N.; Gisonni, P. Use of injectable collagen in partial-thickness tears of the supraspinatus tendon: A case report. *Oxf. Med. Case Rep.* 2020, 2020, omaa103. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
40. Kim, J.H.; Kim, D.J.; Lee, H.J.; Kim, B.K.; Kim, Y.S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, 8, 2325967120904012. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
41. Chae, S.H.; Won, J.Y.; Yoo, J.C. Clinical outcome of ultrasound-guided atelocollagen injection for patients with partial rotator cuff tear in an outpatient clinic: A preliminary study. *Clin. Shoulder Elb.* 2020, 23, 80–85. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
42. Buda, M.; Dlimi, S.; Parisi, M.; Benoni, A.; Bisinella, G.; Di Fabio, S. Subacromial injection of hydrolyzed collagen in the symptomatic treatment of rotator cuff tendinopathy: An observational multicentric prospective study on 71 patients. *JSES Int.* 2023, 7, 799–804. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
43. Volpi, P.; Zini, R.; Erschbaumer, F.; Beggio, M.; Busilacchi, A.; Carimati, G. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: A multicentric retrospective clinical study. *Int. Orthop.* 2021, 45, 375–380. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Connell, D.; Datir, A.; Alyas, F.; Curtis, M. Treatment of lateral epicondylitis using skin-derived tenocyte-like cells. *Br. J. Sports Med.* 2009, 43, 293–298. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Godek, P.; Szczepanowska-Wolowiec, B.; Golicki, D. Collagen and platelet-rich plasma in partial-thickness rotator cuff injuries. Friends or only indifferent neighbours? Randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022, 23, 1109. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
46. Oesser, S.; Seifert, J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res.* 2003, 311, 393–399. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Watanabe-Kamiyama, M.; Shimizu, M.; Kamiyama, S.; Taguchi, Y.; Sone, H.; Morimatsu, F.; Shirakawa, H.; Furukawa, Y.; Komai, M. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 835–841. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Walrand, S.; Short, K.R.; Bigelow, M.L.; Sweatt, A.J.; Hutson, S.M.; Nair, K.S. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008, 295, E921–E928. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

Vyhlasenie / poznámka vydavateľa: Tvrdenia, názory a údaje obsiahnuté vo všetkých publikáciách sú výhradne tvrdeniami jednotlivých autorov a prispievateľov, nie vydavateľstva MDPI ani editorov. MDPI a editori odmietajú zodpovednosť za akúkoľvek ujmu na zdraví alebo majetku vyplývajúcu z akýchkoľvek myšlienok, metód, pokynov alebo produktov uvedených v obsahu.