



УДК 616.727.3-002-085

Э.Р. КИРИЛЛОВА, Р.А. ХАБИРОВ, Л.Л. ШНАЙДЕР, Г.В. АНАНИЧЕВА

Казанский государственный медицинский университет

Городская поликлиника № 7, г. Казань

Подходы к патогенетической терапии эпикондилитов локтевого сустава

Кириллова Элина Ринадовна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8-903-340-06-94, e-mail: elinarin@mail.ru

Проведена оценка эффективности и переносимости комбинированного препарата глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия в лечении эпикондилитов локтевого сустава у 80 больных. Показано, что пероральная терапия препаратом влияет преимущественно на болевой синдром, местная терапия приводит к восстановлению структуры энтеза. У всех больных, получавших хондропротектор, толщина сухожилий в месте прикрепления достоверно уменьшилась. Препарат хорошо переносился.

Ключевые слова: эпикондилит, ультразвуковое исследование, хондропротектор.

E.R. KIRILLOVA, R.A. KHABIROV, L.L. SCHNEIDER, G.V. ANANICHEVA

Kazan State Medical University

City hospital № 7, Kazan

Approaches to pathogenetic therapy of epicondylitis of elbow joint

The efficacy and tolerability of a combination product of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate sodium in the treatment of epicondylitis elbow in 80 patients were conducted. It is shown that the oral drug therapy influences mainly on pain, local therapy restores the structure of enthesitis. All patients who received chondroprotector thickness tendon attachment in significantly decreased. The drug was well tolerated.

Key words: epicondylitis, ultrasound, chondroprotector.

Эпикондилит – одно из наиболее распространенных заболеваний верхней конечности [1]. В основе его лежит патология мест прикрепления сухожилий (энтезов), ассоциированных с медиальным и латеральным надмыщелками плечевой кости [2].

Эпикондилит – относительно частое заболевание. По данным литературы, частота латерального эпикондилита колеблется между 1% и 3% в общей популяции и между 2% и 11% среди работающего населения. Более высокая частота у лиц в возрасте 40-60 лет. Частота медиального эпикондилита составляет 0,2-5% [1, 3, 4, 5].

Патогенетически эпикондилит – это поражение мест прикрепления сухожилий к надмыщелкам

плечевой кости, при этом в латеральной области поражаются сухожилие общего разгибателя пальцев, а в медиальном – сухожилие общего сгибателя [6]. Экспериментально доказано, что механическая нагрузка на сухожилие сопровождается усилением экспрессии агрекана и снижением экспрессии протеогликанов [7]. Микротравмы сухожилия закономерно приводят к потере фибробластов, гиперваскуляризации и дезорганизации коллагеновых фибрилл. На молекулярном уровне показано усиление синтеза протеолитических энзимов, ангиогенных факторов, RNA-мессенджеров для I и III типов коллагена в ткани пораженного сухожилия [8].

Клинически эпикондилит проявляется болью в проекции надмыщелков плечевой кости и болезненностью их при пальпации. В 1996-1997 гг. Британская исполнительная группа по соглашениям в области здоровья и безопасности предложила диагностические критерии эпикондилитов [6]. Основное направление лечения – противовоспалительная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты и локальное введение кортикостероидов. [9]. Учитывая склонность эпикондилитов к самопроизвольному разрешению, многие руководства рекомендуют выжидательную тактику (покой, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты). Однако использование данных методов не позволяет сократить сроки излечения: 80% излечений происходит в течение года, многие симптомы могут сохраняться до 2-х лет [10]. На основе проведенного в Нидерландах фармакоэкономического анализа стоимости лечения эпикондилитов «выжидательный» («wait-and-see») метод был подвергнут критике. Тем не менее, ни физиотерапевтические методы, ни инъекции кортикостероидов не продемонстрировали в сравнительном анализе существенно лучших результатов [11]. Кратковременный эффект кортикостероидов длится не более 6 недель с последующим ухудшением долгосрочных исходов. Есть мнение, что инъекции кортикостероидов задерживают разрешение воспаления при эпикондилитах [12, 13].

Доказано, что постоянным компонентом всех энтезов медиального и латерального надмыщелков плечевой кости у лиц любого возраста является хрящевая зона [14], которая закономерно поражается

при эпикондилитах. Учитывая, что воспалительные реакции не имеют преобладающего значения, так как биопсия сухожилий показывает отсутствие воспалительной клеточной инфильтрации и отсутствие признаков химического воспаления [15], патогенетически обосновано применение препаратов, воздействующих на метаболизм хряща. В исследованиях, проведенных ранее на нашей кафедре, был выявлен положительный эффект применения корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани (хондропротекторов) при энтезопатиях [16]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о положительном влиянии гликозамина и хондроитина сульфата на синтез *in vitro* коллагеновых фибрилл [17], восстановлении коллагеновых пучков в сухожилиях лошадей под влиянием гликозаминогликана [18], а также улучшении параметров прочности коллагена губок под влиянием хондроитин-6-сульфата [19].

Материалы и методы

Изучение эффективности и переносимости было проведено в 12-недельном открытом неконтролируемом проспективном клиническом исследовании. Диагноз эпикондилит выставлялся согласно диагностическим критериям эпикондилита (Southampton, 2004). В соответствии с ними диагноз латерального эпикондилита выставлялся при наличии следующих критериев:

1. боль в латеральной области локтевого сустава, продолжающаяся не менее 1 дня за последние 7 дней;
2. болезненность при пальпации в латеральном отделе локтевого сустава;
3. боль, возникающая в латеральном отделе локтевого сустава при активном разгибании кисти с сопротивлением.

Рисунок 1.
Изменение показателей болевого синдрома в группах

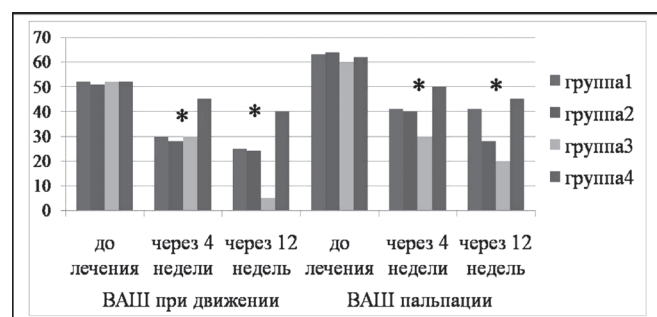


Рисунок 2.
Изменение толщины сухожилий в группах

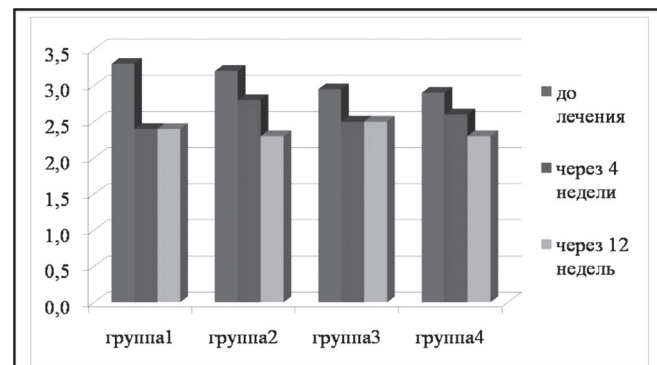


Рисунок 3.
Эффективность терапии по мнению врача

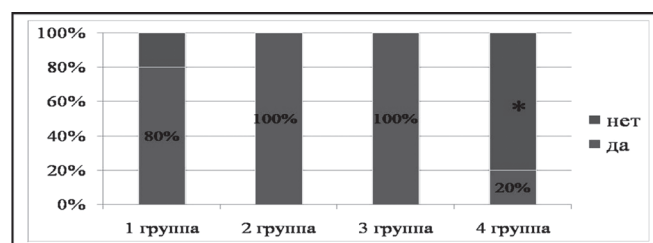


Рисунок 4.
Эффективность терапии по мнению пациента

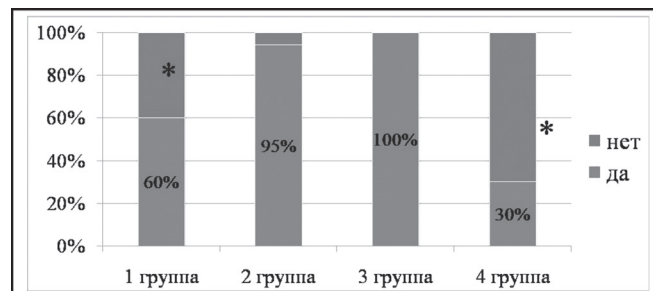
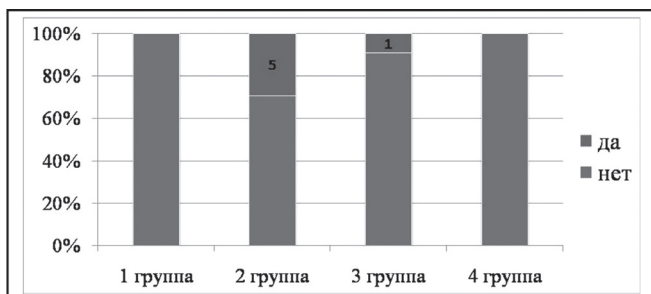


Рисунок 5.
Развитие нежелательных явлений в группах



Диагноз медиального эпикондилита выставлялся при наличии следующих критериев:

1. боль в медиальной области локтевого сустава, продолжающаяся не менее 1 дня за последние 7 дней;

2. болезненность при пальпации в медиальном отделе локтевого сустава;

3. боль, возникающая в медиальном отделе локтевого сустава при активном сгибании кисти с сопротивлением [20].

При ультразвуковом исследовании оценивалось состояние сухожилия общего разгибателя пальцев и общего сгибателя в области прикрепления к надмыщелкам плечевой кости [2]. Энтез считался измененным при наличии как минимум одного из следующих проявлений: ан- или гипоехогенные участки, отсутствие визуализации сухожилия, внутрисухожильные кальцификаты или неровность кортикального слоя [21].

В исследование были включены 80 больных эпикондилитом, которые были распределены по 4 группам. Комбинированный препарат, содержащий глюкозамин гидрохлорид и хондроитин сульфат натрия, назначался по следующей схеме. Больные, выделенные в первую группу, получали мазь, содержащую хондропротектор в течение 12 недель; больные второй группы получали препарат, содержащий хондропротектор в сочетании с ибупрофеном в течение 4 недель, затем препарат хондропротектор в течение 8 недель; больные третьей группы получали одновременно мазь и пероральный препарат в течение 12 недель; больные четвертой (контрольной) группы, получали мазь, содержащую диклофенак, в течение 12 недель.

В ходе исследования анализ данных проводили трижды: до лечения, через 4 недели и через 12 недель. Оценка проводилась клинически и с помощью ультразвукового исследования. Выраженность болевого синдрома определялась по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении. При ультразвуковом исследовании в динамике измерялась толщина сухожилия. Исходные характеристики больных в разных группах были сопоставимы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев Фридмана, Манна-Уитни, Вилкоксона и Фишера с помощью пакета прикладных программ «Статистика».

Результаты и обсуждение

Через 4 недели статистической значимости достигло изменение показателей болевого синдрома (ВАШ при движении и ВАШ при пальпации) в первой, второй и третьей группах (рис. 1). У больных, получавших хондропротектор системно (группа 2 и 3), величины ВАШ при движении и пальпации

в конце исследования были достоверно ниже по сравнению с 1-ой конечной точкой (через 4 недели приема препарата). У больных, применявших мазь, содержащую глюкозамин гидрохлорид и хондроитин сульфат натрия, указанные параметры также продолжали оставаться достоверно ниже первоначальных данных. Стоит отметить, что положительная динамика была зафиксирована во всех группах, но не достигла статистической значимости у больных контрольной группы.

Структурные изменения энтезов локтевого сустава, оцененные при ультразвуковом исследовании, показали следующую динамику (рис. 2). В группе, получавшей корректор метаболизма костной и хрящевой ткани только перорально (группа 2), толщина сухожилий достоверно уменьшилась и через 4 недели и 12 недель приема препарата. В группах, получавших корректор метаболизма костной и хрящевой ткани в виде мази, статистически значимое уменьшение толщины сухожилий было отмечено в первой конечной точке и продолжало оставаться достоверно меньшим в конце исследования по сравнению с исходной величиной. При этом размер сухожилия в первой конечной точке у больных, получавших хондропротектор только перорально (группа 2), был значительно больше, чем у больных, получавших хондропротектор в виде мази. Статистически значимое уменьшение толщины сухожилия через 12 недель исследования по сравнению с исходной величиной было отмечено также у больных контрольной группы.

Обращает на себя внимание неодинаковое влияние разных схем терапии комбинированным препаратом глюкозамина/хондроитина на объективные и субъективные признаки эпикондилита. Локальная терапия оказала эффект преимущественно на структурные изменения, т.е. непосредственно на субстрат патологического процесса. У больных, получавших корректор метаболизма костной и хрящевой ткани местно, уменьшение толщины сухожилия до нормальных величин произошло уже через 4 недели применения препарата и стойко сохранялось на протяжении всего исследования, в то время как у пациентов, получавших терапию только перорально, уменьшение толщины сухожилия до нормы развивалось постепенно в течение 12 недель.

Пероральная терапия показала большее влияние на болевой синдром. Боли при движении и болезненность при пальпации у больных, получавших глюкозамин гидрохлорид/хондроитин сульфат натрия в капсулах, достоверно уменьшились уже через 4 недели приема препарата и продолжали снижаться через 12 недель. У больных на местной терапии обезболивающий эффект также наступил через 4 недели, не изменившись к концу исследования. Стоит отметить более высокую (хотя и недостоверную) болезненность при пальпации на протяжении всего исследования у больных 1-ой группы по сравнению с группами 2 и 3.

Таким образом, пероральная терапия исследованным препаратом влияет преимущественно на болевой синдром, то есть можно говорить об обезболивающем эффекте. В то время как местная терапия приводит к восстановлению структуры энтеза.

По мнению врача, терапия была эффективной у всех больных, получавших хондропротектор перорально и у большинства пациентов, применявших его местно (рис. 3). У больных контрольной группы

терапия была эффективной только в 20%. Успешность терапии была соотносима в группах, получавших данный препарат, и достоверно выше, чем в контрольной группе.

Большинство пациентов, получавших корректор метаболизма костной и хрящевой ткани перорально, оценили терапию как эффективную (рис. 4). Местная терапия привела к положительному результату только у 60% больных. Пациентов, отметивших лечение как эффективное, в группах, получавших препарат перорально, было достоверно больше, чем в группе, находящейся только на локальной терапии и контрольной группе.

Исследование завершили 72 пациента. Трое больных выбыли из исследования по немедицинским показаниям. Двое пациентов из 4-ой группы прекратили лечение ввиду неэффективности. Трём пациентам препарат был отменен вследствие развития нежелательных явлений. Нежелательные явления развились у 6 пациентов 2-ой и 3-ей групп (рис. 5). У 5 больных они развились в первую неделю приема препарата и проявились симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнотой, болями в эпигастрии, запорами. Явления были малой и средней интенсивности и потребовали отмены у двоих пациентов. Еще у одной пациентки возник кожный зуд через 2 месяца приема, что также потребовало отмены. И хотя нежелательные явления возникли только в группах, получавших хондропротектор перорально, различие в частоте возникновения нежелательных явлений в группах статистической значимости не достигло.

В целом, препарат переносился хорошо. Развитие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, по всей вероятности, обусловлено наличием в составе ибупрофена. Частота развития и проявления нежелательных явлений соотносится с данными литературы [22, 23, 24].

Выводы:

1. Глюкозамин гидрохлорид/хондроитин сульфат натрия эффективен в лечении эпикондилитов. В терапии эпикондилитов предпочтительна комбинированная терапия (т.е. сочетание локального применения мази и капсул последовательно), что приводит как к положительным структурным изменениям в ткани сухожилия, так и к существенной клинической динамике болевого синдрома.

2. Глюкозамин гидрохлорид/хондроитин сульфат натрия хорошо переносится.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shiri, R. Prevalence and Determinants of Lateral and Medial Epicondylitis: A Population Study / R. Shiri, E. Viikari-Juntura, H. Varonen, M. Heliövaara // American Journal of Epidemiology. — 2006. — Vol. 164, № 11. — P. 1065-1074.
2. Walz, D.M. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment / Walz D.M., Newman J.S., Konin G.P., Ross G. // Radiographics. — 2010. — Vol. 30, № 1. — P. 167-84.
3. Kurppa, K. Incidence of tenosynovitis or peritendinitis and epicondylitis in a meat-processing factory / K. Kurppa, E. Viikari-Juntura, E. Kuosma, M. Huuskonen, P. Kivi // Scand. J. Work Environ Health. — 1991. — Vol. 17, №1. — P. 32-7.
4. McCormack, R.R. Jr. Prevalence of tendinitis and related disorders of the upper extremity in a manufacturing workforce / R.R.

McCormack Jr., R.D. Inman, A. Wells, C. Berntsen, H.R. Imbus // J. Rheumatol. — 1990. — Vol. 17, № 7. — P. 958-64.

5. Descatha, A. Medial epicondylitis in occupational settings: prevalence, incidence and associated risk factors / A. Descatha, A. Leclerc, J.F. Chastang, Y. Roquelaure.

6. Harrington, J.M. Surveillance case definitions for work related upper limb pain syndromes / J.M. Harrington, J.T. Carter, L. Birrell, D. Gompertz // Occup. Environ. Med. — 1998. — Vol. 55. — P. 264-71.

7. Smith, M.M. Modulation of aggrecan and ADAMTS expression in ovine tendinopathy induced by altered strain / M.M. Smith, G. Sakurai, S.M. Smith [et al.] // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 58, № 4. — P. 1055-1066.

8. Magnussen S.P. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading / S.P. Magnussen, H. Langberg, M. Kjaer // Nat. Rev. Rheumatol. — 2010. — № 3. — P. 23.

9. Calfee, R.P. Management of lateral epicondylitis: current concepts // R.P. Calfee, A. Patel, M.F. DaSilva, E. Akelman // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 2008. — Vol. 16, № 1. — P. 19-29.

10. Olausson, M. Physiotherapy alone or in combination with corticosteroid injection for acute lateral epicondylitis in general practice: A protocol for a randomised, placebo-controlled study / M. Olausson, Ø. Holmedal, M. Lindbæk, S. Brage // BMC Musculoskelet Disord. — 2009. — Vol. 10. — 152 p.

11. Korthals-de-Bos, I.B. Cost effectiveness of interventions for a lateral epicondylitis: results from a randomised controlled trial in primary care / I.B. Korthals-de-Bos, N. Smidt, van Tulder M.W. [et al.] // Pharmacoeconomics. — 2004. — Vol. 22, № 3. — P. 185-195.

12. Saccomanni, B. Corticosteroid injections for tennis elbow or lateral epicondylitis: a review of the literature / B. Saccomanni // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. — 2010. — Vol. 3, № 1-4. — P. 38-40.

13. Stephens, M.B. Musculoskeletal Injections: A Review of the Evidence / M.B. Stephens, A.I. Beutler, F.G. O'Connor // Am. Fam. Physician. — 2008. — Vol. 15, № 78 (8). — P. 971-976.

14. Milz, S. Molecular composition and pathology of entheses on the medial and lateral epicondyles of the humerus: a structural basis for epicondylitis // S. Milz, T. Tischer, A. Buettner [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2004. — Vol. 63. — P. 1015-1021.

15. Alfredson, H. Chronic tendon pain: no signs of chemical inflammation but high concentrations of the neurotransmitter glutamate. Implications for treatment? / H. Alfredson, R. Lorentzon. // Curr. Drug. Targets. — 2002. — Vol. 3, № 1. — P. 43-54.

16. Салихов, И.Г. Эффективность и переносимость препарата "Алфлутоп" при его периартикулярном применении у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата / И.Г. Салихов, Э.Р. Волкова, С.П. Якупова // Consilium-medicum. — 2006. — № 2. — С. 50-52.

17. Lippiello, L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate / L. Lippiello // Evid. Based Complement Alternat. Med. — 2007. — Vol. 4, № 2. — P. 219-224.

18. Moraes, J.R. Effects of glycosaminoglycan polysulphate on the organization of collagen fibres in experimentally induced tendonitis in horses / J.R. Moraes, G.G. Faccio, F.R. Moraes [et al.] // Vet. Rec. — 2009. — Vol. 165, № 7. — P. 203-205.

19. Kinneberg, K.R. Chondroitin-6-sulfate incorporation and mechanical stimulation increase MSC-collagen sponge construct stiffness / K.R. Kinneberg, V.S. Nirmalanandhan, N. Juncosa-Melvin [et al.] // J. Orthop. Res. — 2010. — P. 8.

20. Walker-Bone, K. Prevalence and impact of musculoskeletal disorders of the upper limb in the general population / K. Walker-Bone, K.T. Palmer, I. Reading [et al.] // Arthritis Care & Research. — 2004. — Vol. 51. — P. 642-651.

21. Park, G.Y. Diagnostic value of ultrasonography for clinical medial epicondylitis / G.Y. Park, S.M. Lee, M.Y. Lee // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2008. — Vol. 89, № 4. — P. 738-42.

22. Алексеева, Л.И. Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева, Е.П. Шарпова // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 3. — С. 160-164.

23. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности двух схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 5. — С. 316-320.

24. Светлова, М.С. Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий // Consilium. Medicum. — 2010. — Т. 12, № 2. — P. 136-140.