

# Эффективность локальных инъекций гиалуроновой кислоты при синдроме сдавления ротаторов плеча

Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А.,  
Макаров С.А., Бялик В.Е., Нурмухаметов М.Р., Федотов И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

#### Контакты:

Вадим Андреевич Нестеренко;  
Swimguy91@mail.ru

#### Contact:

Vadim Nesterenko;  
Swimguy91@mail.ru

Поступила 21.01.19

Хроническая боль в плече, связанная с синдромом сдавления ротаторов плеча (ССРП), — распространенная патология, вызывающая страдания и потерю трудоспособности. Одним из методов лечения ССРП является локальное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК).

**Цель исследования** — оценить эффективность субакромиального введения ГлК при хронической боли в плече, связанной с ССРП.

**Материал и методы.** Исследуемую группу составил 31 больной (48,4% женщин и 51,6% мужчин, возраст  $53,8 \pm 15,2$  года) с хронической болью в плече (>3 мес), возникшей после перенесенного повреждения сухожильных ротаторов плеча, подтвержденного данными ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии. Всем больным проводилось субакромиальное введение ГлК 2 мл (40 мг) по две инъекции с интервалом 7 дней. Критериями эффективности была динамика боли при движении (100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала — ВАШ) и функциональная способность по опросникам ASES и CSC через 1, 3 и 6 мес.

**Результаты и обсуждение.** На фоне лечения отмечалось значительное улучшение по всем показателям. Средняя выраженность боли исходно и через 1, 3 и 6 мес составила  $60,0 \pm 20,0$ ;  $40,0 \pm 25,4$ ;  $31,6 \pm 26,0$ ;  $32,2 \pm 26,5$  мм ВАШ ( $p < 0,001$ ). Средние значения показателя ASES составили  $53,64 \pm 16,43$ ;  $70,08 \pm 17,70$ ;  $86,13 \pm 12,86$ ;  $82,69 \pm 27,88$  ( $p < 0,001$ ), CSC —  $52,38 \pm 21,1$ ;  $66,26 \pm 20,83$ ;  $73,9 \pm 24,14$ ;  $76,1 \pm 25,02$  ( $p < 0,001$ ). Серьезных нежелательных реакций не отмечено.

**Выводы.** Субакромиальное введение ГлК является эффективным и безопасным методом лечения хронической боли в плече, связанной с ССРП.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота; боль в плече; синдром сдавления ротаторов плеча; периартикулярная инъекция.

**Для ссылки:** Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Бялик ЕИ и др. Эффективность локальных инъекций гиалуроновой кислоты при синдроме сдавления ротаторов плеча. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):345-348.

**EFFICIENCY OF LOCAL HYALURONIC ACID INJECTIONS IN SUBACROMIAL IMPINGEMENT SYNDROME**  
Nesterenko V.A., Karateev A.E., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E., Nurmukhametov M.R., Fedotov I.A.

Chronic shoulder pain associated with subacromial impingement syndrome (SIS) is a common pathology that causes suffering and disability. One of the treatments for SIS is the local injection of hyaluronic acid (HA) preparations.

**Objective:** to evaluate the efficiency of subacromial injection of HA in chronic shoulder pain associated with SIS.

**Subjects and methods.** A study group consisted of 31 patients (48.4% of women and 51.6% of men; mean age  $53.8 \pm 15.2$  years) with chronic shoulder pain (>3 months) that had occurred after rotator tendon injury confirmed by ultrasound and/or magnetic resonance imaging. All the patients received two subacromial injections of 40 mg HA in 2 ml at a 7-day interval. The efficacy criteria were the changes of pain during movement (100-mm visual analogue scale (VAS)) and functional ability according to the ASES and CSC questionnaires at 1, 3 and 6 months.

**Results and discussion.** During the treatment, there was a considerable improvement in all measures. At baseline and 1, 3, and 6 months, the mean pain severity measured on VAS was  $60.0 \pm 20.0$ ,  $40.0 \pm 25.4$ ,  $31.6 \pm 26.0$ , and  $32.2 \pm 26.5$  mm ( $p < 0.001$ ), the mean ASES scores were  $53.64 \pm 16.43$ ,  $70.08 \pm 17.70$ ,  $86.13 \pm 12.86$ , and  $82.69 \pm 27.88$  ( $p < 0.001$ ); the mean CSC scores were  $52.38 \pm 21.1$ ,  $66.26 \pm 20.83$ ,  $73.9 \pm 24.14$ , and  $76.1 \pm 25.02$  ( $p < 0.001$ ) respectively. No serious adverse events were noted.

**Conclusion.** Subacromial injection of HA is an effective and safe treatment for chronic shoulder pain associated with SIS.

**Keywords:** hyaluronic acid; shoulder pain; subacromial impingement syndrome; periarticular injection.

**For reference:** Nesterenko VA, Karateev AE, Byalik EI, et al. Efficiency of local hyaluronic acid injections in subacromial impingement syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):345-348 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-345-348

Боль в плече, связанная с патологией периартикулярных тканей плечевого сустава, — одна из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью, временной и стойкой потери трудоспособности, а также значительного снижения качества жизни [1]. Наиболее часто развитие острой и хронической боли в области плечевого сустава (до 80% всех случаев) связано с поражением сухожильных мышц, которое развивается в рамках синдрома сдавления ротаторов плеча (ССРП) [2, 3].

Наиболее «уязвимой» областью сухожилия является место его прикрепления к надкостнице и суставному хрящу (энтезис), где сосредоточены болевые рецепторы и проприорецепторы, а также лимфоидная ткань. При микротравматизации энтезиса развивается локальная воспалительная реакция, сопровождающаяся продукцией провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов 1, 6 и 17, медиаторов воспаления, таких как простагландины, про-

исходит активация матриксных металлопротеиназ. Повреждение сухожилия приводит к стойкому повышению тонуса вовлеченной мышцы. Воспаление и гипертонус мышц приводит к активации и сенсибилизации болевых рецепторов, впоследствии — к аллодинии механорецепторов, что на фоне дегенеративных изменений ткани сухожилия (развития фиброза и неоангиогенеза) создает предпосылки для хронизации боли и стойких функциональных нарушений [4–6].

Лечение ССРП основывается на комплексном подходе: использовании противовоспалительных, обезболивающих средств локально и системно, совместно с немедикаментозными подходами — физиотерапией, лечебной физкультурой и реабилитацией [7–9].

Наиболее широко при ССРП применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) [10–12]. Однако эти препараты оказывают значительный эффект лишь в остром периоде и гораздо менее эффективны при хронической боли в плече. Кроме того, НПВП и ГК могут вызывать серьезные нежелательные реакции [7]. Так, прием НПВП ассоциируется с опасностью поражения желудочно-кишечного тракта и развитием кардиоваскулярных катастроф, ГК могут вызывать метаболические нарушения, дестабилизацию артериальной гипертензии и др. Помимо этого, инъекции ГК в область сухожилия (особенно многократные) вызывают дегенерацию последнего, что может приводить к такому серьезному осложнению, как его частичный или полный разрыв [11, 12].

Эти обстоятельства стимулировали активный поиск альтернативных препаратов для локальной фармакотерапии ССРП. Большой интерес представляет применение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК), которые доказали свою эффективность при энтезопатиях и тендинитах [13–15]. ГлК оказывает многоплановое биологическое действие, связываясь с рецепторами CD44, CD168, TNFIP6, что стимулирует синтез эндогенных протеогликанов, гиалуроната, синтез факторов роста. ГлК подавляют активность матриксных металлопротеиназ, оказывают противовоспалительное действие и улучшают биомеханические свойства сухожилия, что значительно снижает механический стресс [16, 17].

По данным серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), введение ГлК в область энтезисов мышц вращающей манжеты плеча и субакромиальную сумку демонстрировало выраженное и долговременное (до 6 мес) уменьшение боли и улучшение функции [13–15].

До настоящего времени в нашей стране были проведены лишь единичные исследования эффективности ГлК при хронической боли в плече. Поскольку эта тема представляет большой интерес для практикующих врачей, мы провели собственное исследование эффективности ГлК при хронической боли в плече, связанной с ССРП.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность субакромиального введения ГлК при хронической боли в плече, связанной с ССРП.

#### Материал и методы

Исследуемую группу составил 31 пациент (48,4% женщин и 51,6% мужчин, средний возраст — 53,8±15,2 года) с хронической болью в области плеча, связанной с ССРП.

**Критериями включения** были:

- возраст ≥18 лет;
- выраженная боль в области плеча (≥40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ);
- положительный тест Нира;
- продолжительность боли в области плеча ≥3 мес;
- наличие признаков тендинита и/или дегенеративных изменений сухожилия мышцы — ротатора плеча (надостной, подостной, надлопаточной и малой круглой), выявленных при проведении ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии;
- отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии (предшествующие локальные инъекции ГК, прием НПВП).

**Критериями исключения** являлись наличие других заболеваний, способных вызвать боль в области плеча: клинически выраженного остеоартрита гленоумерального и акромиально-ключичного суставов, артрита плечевого сустава в рамках системного ревматического заболевания, адгезивного капсулита, кальцифицирующего тендинита и др., а также наличие противопоказаний для локального введения препарата ГлК.

Для локального введения использовался препарат, содержащий в 2 мл 2% раствора 40 мг нативной ГлК, полученной методом бактериальной ферментации. ГлК вводилась субакромиально дважды с интервалом в 1 нед.

Результат лечения оценивался через 1, 3 и 6 мес. Критерием эффективности было уменьшение интенсивности боли (по ВАШ), а также динамика показателей по опросникам CSS (Constant Shoulder Score, плечевой счет Констант) и ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons Assessment, американская хирургическая система оценки плеча и локтя).

#### Результаты

На фоне проводимой терапии было отмечено существенное уменьшение боли в области плечевого сустава (рис. 1). Так, если исходно в среднем ее выраженность составила 60,0±20,0 мм, то через 6 мес — 32,2±26,5 мм ВАШ (снижение на 46,3±27,8%;  $p<0,001$ ). При этом значительное уменьшение интенсивности боли отмечалось уже через 1 мес после начала лечения (на 33,3±19,2%;  $p<0,001$ ).

Аналогично, положительная выраженная динамика определялась по опросникам ASES и CSS (рис. 2 и 3). В начале исследования показатель ASES составлял в среднем 53,64±16,43, CSS — 52,38±21,1. Уже через 4 нед с момента последнего введения ГлК оба показателя в среднем увеличи-

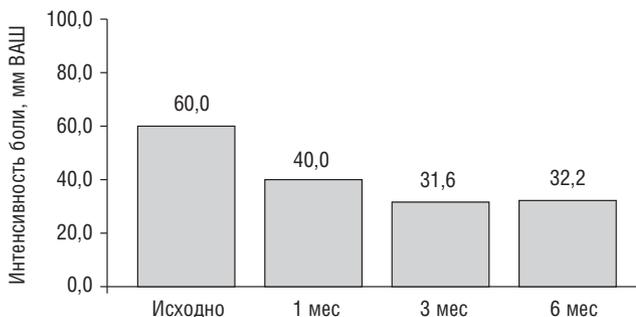


Рис. 1. Динамика интенсивности боли (ВАШ) в ходе исследования

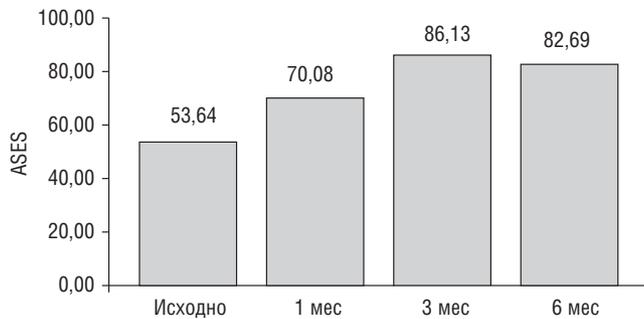


Рис. 2. Динамика показателя ASES в ходе исследования

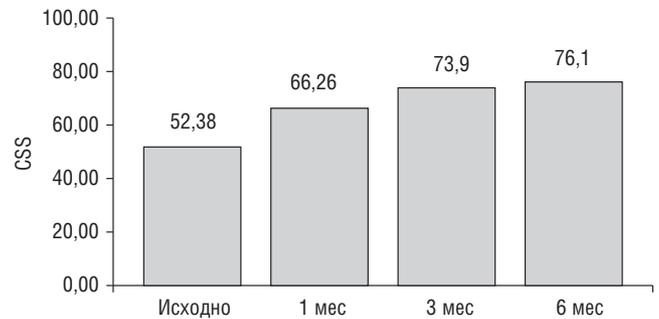


Рис. 3. Динамика показателя CSS в ходе исследования

чилились на  $30,1 \pm 18,1$  и  $26,5 \pm 15,4\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). К моменту завершения периода наблюдения (24 нед) уровень ASES увеличился на  $54,6 \pm 29,2\%$ , CSS — на  $45,3 \pm 28,7\%$  ( $p < 0,001$ ).

Переносимость лечения была хорошей. Ни у кого из больных при проведении инъекций ГЛК не было отмечено нежелательных реакций (НР).

### Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о хорошей эффективности локальных инъекций ГЛК при боли в области плечевого сустава, связанной с ССРП. К концу периода наблюдения выраженность боли и функциональных нарушений (в соответствии с динамикой ASES и CSS) снизилась почти в 2 раза. При этом значительное улучшение было отмечено уже через 4 нед после начала терапии, а затем выраженность эффекта нарастала. Этот результат представляется особенно важным, поскольку ранее все больные уже получали консервативную терапию (НПВП, локальные инъекции ГК), которая не позволила добиться существенного улучшения состояния.

Наши данные подтверждают результаты серии исследований эффективности ГЛК при ССРП, проведенных отечественными и зарубежными исследователями. S. Saito и соавт. [18] провели метаанализ 19 работ, в которых оценивалась эффективность ГЛК при различных состояниях, сопровождающихся хронической болью в плече (в том числе при ССРП). Было показано, что использование этого препарата существенно уменьшает боль и улучшает функциональную способность плечевого сустава. В сравнении с ГК, ГЛК была несколько более эффективна. При этом частота НР была минимальной (относительный риск — 1,1; 95% доверительный интервал 0,57–1,77). Недавно L. Osti и соавт. [19] представили метаанализ 11 работ ( $n=1102$ ), в которых результаты применения ГЛК при повреждении сухожилий мышц вращающей манжеты плеча сравнивались с действием ГК, физиотерапии и плацебо. Согласно полученным данным, локальное введение ГЛК обеспечивало выраженный эффект, сопоставимый с ГК, но существенно более длительный (до 6–12 мес). ГЛК по влиянию на боль и функцию плечевого сустава достоверно превосходила плацебо (локальное введение физиологического раствора) и различные реабилитационные мероприятия.

В качестве примера сравнения ГЛК и плацебо при ССРП можно привести работу W. Chou и соавт. [20]. Эти исследователи оценили действие ГЛК и физиологического раствора у 50 больных, причем субакромиальные инъекции проводились еженедельно в течение 5 нед. Было пока-

зано, что ГЛК достоверно превосходит плацебо в отношении как уменьшения выраженности боли по ВАШ, так и индекса CSS.

Y. Kim и соавт. [21] сравнили результат субакромиального введения ГЛК и ГК у 105 больных с ССРП. Оба препарата обеспечили значимое снижение выраженности боли: через 12 нед она уменьшилась с  $58,6 \pm 19,3$  до  $24,6 \pm 23,1$  в группе ГЛК и с  $57,2 \pm 19,9$  до  $36,9 \pm 26,5$  мм ВАШ в группе ГК. При этом динамика болевых ощущений была достоверно выше при использовании ГЛК ( $p=0,0180$ ).

В работе С. Flores и соавт. [22] сравнивался эффект субакромиального введения ГЛК в комбинации с физиотерапией и только физиотерапии у 84 больных с тендопатией ротаторов плеча. Согласно полученным данным, применение ГЛК достоверно сокращало время реабилитации и восстановления функции, а также более высоко оценивалось больными и врачами.

Хорошие результаты применения ГЛК были показаны в российском многоцентровом исследовании, проведенном М.И. Удовика и соавт. [23]. В ходе этой работы 300 больных с локальной патологией околосуставных мягких тканей, в том числе 39 с ССРП, прошли курс из двух локальных инъекций ГЛК или одной инъекции ГК. Было показано существенное преимущество ГЛК, особенно в длительности эффекта, который сохранялся через 3 и 6 мес после лечения, и отличной переносимости. Как и в нашем исследовании, у М.И. Удовика и соавт. не было отмечено НР при использовании ГЛК.

Следует отметить, что не все исследования показывают преимущества ГЛК при ССРП. Например, в работе L. Penning и соавт. [24], которые сравнили действие трех последовательных (через 3 нед) субакромиальных инъекций ГЛК, ГК и плацебо у 159 пациентов с ССРП, наилучший результат был показан для ГК. Однако в этой работе речь шла об оценке непосредственного эффекта лечения и не рассматривались его результаты спустя длительное время.

Тем не менее, как было отмечено выше, многие другие работы показывают хорошие результаты при использовании ГЛК, причем важнейшими достоинствами этих препаратов являются длительность эффекта и низкий риск НР.

### Заключение

Локальные инъекции ГЛК — эффективный и безопасный метод лечения хронической боли в плече, связанной с ССРП. Для уточнения преимуществ этого метода лечения требуется проведение более масштабных, контролируемых исследований, позволяющих наблюдать отдаленные результаты лечения ( $\geq 12$  мес).

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-4261-6
- Garving C, Jakob S, Bauer I, et al. Impingement Syndrome of the Shoulder. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Nov 10;114(45):765-76. doi: 10.3238/arztebl.2017.0765
- Cunningham G, Lädermann A. Redefining anterior shoulder impingement: a literature review. *Int Orthop*. 2018 Feb;42(2):359-66. doi: 10.1007/s00264-017-3515-1. Epub 2017 Jun 6.
- Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085-91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
- Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res*. 2002 Nov;20(6):1365-71.
- Voloshin I, Gelinis J, Maloney MD, et al. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005 Sep;21(9):1076.e1-1076.e9.
- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: Междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Codsi M, Howe CR. Shoulder Conditions: Diagnosis and Treatment Guideline. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015 Aug;26(3):467-89. doi: 10.1016/j.pmr.2015.04.007
- Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(10):e510. doi: 10.1097/MD.0000000000000510
- Wittich CM, Ficalora RD, Mason TG, et al. Musculoskeletal Injection. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(9):831-6.
- Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1751-67.
- Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
- Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarticular injections. *Eur J Radiol*. 2008 Oct;68(1):170-3.
- Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2010;(2):2-4. doi: 10.1186/1758-2555-2-4
- Byun SD, Park DH, Hong YH, et al. The additive effects of hyaluronidase in subacromial bursa injections administered to patients with peri-articular shoulder disorder. *Ann Rehabil Med*. 2012 Feb;36(1):105-11. doi: 10.5535/arm.2012.36.1.105
- Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an Immune Regulator in Human Diseases. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):221-64. doi: 10.1152/physrev.00052.2009
- Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z
- Saito S, Furuya T, Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1009-18. doi: 10.1002/acr.20174
- Osti L, Buda M, Buono AD, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 Feb 13;5(4):270-5. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.270. eCollection 2015 Oct-Dec.
- Chou WY, Ko JY, Wang FS, et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010 Jun;19(4):557-63. doi: 10.1016/j.jse.2009.08.006. Epub 2009 Dec 5.
- Kim YS, Park JY, Lee CS, Lee SJ. Does hyaluronate injection work in shoulder disease in early stage? A multicenter, randomized, single blind and open comparative clinical study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012 Jun;21(6):722-7. doi: 10.1016/j.jse.2011.11.009. Epub 2012 Feb 25.
- Flores C, Balias R, Alvarez G, et al. Efficacy and Tolerability of Peritendinous Hyaluronic Acid in Patients with Supraspinatus Tendinopathy: a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Sports Med Open*. 2017 Dec;3(1):22. doi: 10.1186/s40798-017-0089-9. Epub 2017 Jun 5.
- Удовика МИ, Жилияев ЕВ, Аношенкова ОН. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околоуставных тканей. Поликлиника. 2017;(2):98-104 [Udovika MI, Zhilyaev EV, Anoshenkova ON. Efficiency of local injections of sodium hyaluronate in the treatment of diseases of the soft periarticular tissues. *Poliklinika*. 2017;(2):98-104 (In Russ.).]
- Penning LI, de Bie RA, Walenkamp GH. Subacromial triamcinolone acetone, hyaluronic acid and saline injections for shoulder pain an RCT investigating the effectiveness in the first days. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Oct 23;15:352. doi: 10.1186/1471-2474-15-352