

УДК 616.728.2:616-002.4:616.71-003.93

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

¹Шушарин А.Г., ¹Половинка М.П., ²Прохоренко В.М.

¹ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

²ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии», Новосибирск

Выполнено клиническое исследование оценки эффективности консервативного лечения асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), включающего инфузии бисфосфонатов и курсы внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом в тазобедренный сустав (ТБС) под контролем УЗИ по авторской методике. В клиническом исследовании участвовали 56 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении по поводу АНГБК в стадиях I А-С и II А-С в соответствии с классификацией ARCO. У 34 (60,7%) пациентов, по данным КТ, МРТ или рентгенологического исследования, локализация процесса была двухсторонней. Препараты группы бисфосфонатов вводили в виде в/в инфузий за неделю до начала курса инъекций ПФ + ДМСО. Смесь перфторана с димексидом вводили в полость сустава по 4–5 мл под контролем УЗИ курсом по 3–5 инъекций в неделю в течение 1,5–2-х месяцев. Сроки наблюдения 3 года. После проведения двух курсов внутрисуставных инъекций средний показатель выраженности боли в покое снизился от $63,5 \pm 1,5$ до $18,3 \pm 2,0$ мм ВАШ; интенсивность боли при движении – от $78,1 \pm 2,8$ до $29,1 \pm 3,1$ мм ВАШ; болезненность при пальпации сустава – от $56,9 \pm 1,9$ до $19,2 \pm 1,9$ мм ВАШ. По данным МРТ у 42 пациентов (75,0%) наблюдали улучшение, процесс деструкции был остановлен, в том числе у 22 (39,3%) больных по данным МРТ отмечали АНГБК на стадии восстановления.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, консервативное лечение, бисфосфонаты, перфторан, димексид

EXPERIENCE OF USING BISPHOSPHONATES IN INTEGRATED METHOD OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD TREATMENT

¹Shusharin A.G., ¹Polovinka M.P., ²Prokhorenko V.P.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

²Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

Performed a clinical study evaluating the effectiveness of conservative treatment of avascular necrosis of the femoral head (ANFH), including the infusion of bisphosphonates and courses with the intra-articular injections Perforan and Dimexidum in the hip joint under ultrasound guidance by the author's method. A clinical study involved 56 patients who were on outpatient treatment for ANFH in stages I A-C and II A-C, in accordance with the ARCO classification. In 34 (60,7%) patients by CT, MRI or X-ray examination, the localization process was bilateral. Preparations of bisphosphonates administered as an intravenous infusion over a week before the start of the course of injections Perforan and Dimexidum. Mixture of Perforan and Dimexidum injected into the joint cavity of 4–5 ml under ultrasound, 3–5 injections per week with courses of 1,5–2 months. The periods of observation of 3 years. According to MRI in 42 patients (75,0%) observed an improvement, the process of degradation has been stopped, including 22 (39,3%) patients according to MRI ANFH noted in the reduction step.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, non-operative treatment, bisphosphonates, perforan, dimexidum

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) представляет собой заболевание, при котором некротические поражения обычно приводят к распаду головки бедренной кости и коксартрозу, болезнь поражает в основном людей в возрасте от тридцати до шестидесяти лет. Асептический некроз, как правило, связывают с одним или несколькими факторами риска, такими как травма, злоупотребление алкоголем, длительное применение кортикостероидов, гемоглобинопатии, болезнь Гоше, беременность, коагулопатии, кесонная болезнь, трансплантация органов, воспалительные и аутоиммунные заболевания, однако по данным разных авто-

ров от 30 до 40% АНГБК определяется как идиопатический [11]. Диагностика начальной стадии АНГБК клинически чрезвычайно трудна, боли в суставе непостоянны и имеют различную иррадиацию. Обратимая стадия АНГБК, так называемая стадия предколлапса, лечение которой возможно безоперационным способом, характеризуется наличием очагов некроза определенной локализации в отсутствие глубокой деструкции кости. Несмотря на внедрение новых высоких технологий в лечение пациентов с АНГБК, полное восстановление головки бедренной кости, как правило, не достигается; целью проводимого лечения является отсрочка проведения операции

эндопротезирования, особенно у молодых пациентов и пожилых больных с тяжелыми сопутствующими патологиями.

Ранее нами был разработан способ лечения больных с АНГБК, включающий на ключевой стадии внутрисуставное введение перфторана в полость тазобедренного сустава (ТБС) прямой навигацией под контролем УЗИ [3]. Перфторан (ПФ) – плазмозамещающее средство на основе перфторорганических соединений, которое обладает выраженной способностью осуществлять эффективный газообмен в ишемизированных тканях [2]. До наших публикаций данные по введению ПФ в суставную щель тазобедренного сустава (ТБС) для лечения пациентов с АНГБК в медицинской литературе отсутствовали. Хотя проведение курсов инъекций перфторана позволяло замедлить развитие некроза, приводило в ряде случаев к регенерации тканей, лечение незначительно снижало болевой синдром при проведении первых курсов лечения, поэтому пациенты были вынуждены принимать анальгетики и противовоспалительные препараты (НПВП). Для улучшения результатов консервативного лечения АНГБК нами был разработан способ с применением внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом [4]. В процессе лечения, уже при проведении первого курса инъекций в ТБС под контролем УЗИ, снимался болевой синдром, обезболивающий эффект сохранялся длительно, что значительно улучшало качество жизни пациентов. Выбор сопутствующего

препарата – димексида (ДМСО) – был не случаен. ДМСО является противовоспалительным средством и обычно применяется наружно для лечения ушибов, растяжения связок, воспалительных отеков, гнойных ран, при болевых синдромах различной этиологии. Однако в медицинской литературе описан широкий спектр фармакологических эффектов, которые проявляет ДМСО при различных патологических состояниях. Препарат характеризуется различными авторами как вещество с низкой токсичностью и высокой синергетической активностью, противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, используется при пероральном, внутривенном, подкожном и других способах введения. Внутрисуставные инъекции глюкозамин гидрохлорида и хондроитин сульфата в сочетании с декстрозой и ДМСО значительно уменьшают хроническую боль у пациентов с остеохондрозом [9].

Целью настоящего исследования являлось улучшение результатов консервативного лечения АНГБК за счет дополнения курсов внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом инфузиями бисфосфонатов.

Материалы и методы исследования

В клиническом исследовании участвовали 56 пациентов (табл. 1), находившихся на амбулаторном лечении по поводу АНГБК в отделении лаборатории восстановительной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Таблица 1

Характеристика больных АНГБК ($n = 56$)

| Показатель | Значение |
|--|-------------------|
| Пол м/ж, n (%) | 20/36 (35,7/64,3) |
| Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$ | 49,8 \pm 9,7 |
| Локализация АНГБК двухсторонняя/односторонняя, n , (%) | 34/22 (60,7/39,3) |
| Стадии АНГБК I А-С/II А-С, n (%) | 40/16 (71,4/29,6) |
| Коксартроз n (%) | 36 (64,3 %) |
| Ожирение n (%) | 37 (66,1 %) |
| Гипертоническая болезнь n (%) | 34 (60,7 %) |

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 16 (28,6%) пациентов наблюдались множественные очаги субхондральной деструкции с мелкокистозными изменениями в структуре. По данным денситометрии значение Т-критерия у 46 человек (82,1%) находилось в диапазоне $-1...-2,5$, что позволяло сделать вывод о наличии остеопении; у остальных пациентов значение Т-критерия было незначительно выше -1 . Критерием включения в группу исследования было наличие у пациентов АНГБК в стадиях I А-С (40 пациентов, 72%) и II А-С (16 пациентов, 28%) в соответствии с классификацией ARCO (Association Research Circulation Osseous) [12].

Критериями исключения были: беременность, острая инфекция и хроническая инфекция в стадии обострения, онкологические заболевания, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 16 от 14.04.2009). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Препараты акласта или резокластин вводили в виде в/в инфузий за неделю до начала курса инъекций ПФ + ДМСО. Инъекции эмульсии перфторана с димексидом (15% по массе) в ТБС осуществляли,

как описано ранее [4], под контролем УЗИ (EUB-8500, «Hitachi», Япония) из двух позиций, выбор доступа определяли индивидуализированно. Препарат вводили в полость сустава с латерального или медиального доступа, учитывая данные рентгеновских снимков и МРТ, как можно ближе к очагу некроза. Боль в месте инъекции исчезала самопроизвольно через 10–30 мин после процедуры. Смесь ПФ с ДМСО вводили в полость сустава по 4–5 мл курсом по 3–5 инъекций в неделю в течение 1–2-х месяцев. В сроки наблюдений 3 года основное количество пациентов (46 больных, 82,1%) прошли 2 курса инъекций ПФ + ДМСО; 10 пациентов с АНГБК прошли 3 курса.

Оценка эффективности лечения производилась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки боли [1] при движении, в покое и при пальпации. Эти показатели регистрировались до начала лечения, после проведения первого и второго курсов лечения.

Клинико-функциональное состояние ТБС оценивалось по шкале Харриса (Harris Hip Score) [7]. Объективизация морфологических изменений ТБС до и после лечения проводилась по данным МРТ или рентгенологических снимков.

Количественные данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Разработанная нами методика решает задачу повышения эффективности безоперационного лечения АНГБК за счет введения в схему лечения препаратов разнонаправленного действия. Проведение инфузии акласты или резокластина и далее – курсов внутрисуставных инъекций смеси ПФ + ДМСО под контролем УЗИ стимулирует регенеративные процессы в головке бедренной кости, подвергшейся некрозу, и в значительной степени снижает болевой синдром, что позволяет пациентам обходиться без анальгетиков и НПВП. В сроки наблюдения 3 года только 2 (3,6%) пациентам со стадией АНГБК II С была проведена операция эндопротезирования. У этих пациентов, несмотря на купирование болевого синдрома в результате разработанного нами комплексного подхода к лечению, не удалось остановить развитие деструктивных процессов в ТБС.

Бисфосфонаты являются наиболее клинически важной группой препаратов, выражено ингибирующих костную резорбцию. Бисфосфонаты широко используются в клинической практике для лечения постменопаузального остеопороза, болезни Педжета, в онкологии, в том числе при костных метастазах, и гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях. Бисфосфонаты для орального применения используются в первую очередь в терапии остеопороза, в то время как внутривенные формы чаще используются в онкологии.

Предполагаемым механизмом действия препаратов этой группы является ингибирование активности остеокластов, что приводит к уменьшению отека костного мозга и стимуляции регенеративных процессов. Как следствие, это приводит к повышению минеральной плотности костной ткани и задерживает прогрессирование распада кости и способствует сохранению конфигурации головки ТБС. Активность бисфосфонатов для предотвращения коллапса головки бедренной кости изучалась на животных моделях индуцированного АНГБК [8, 10]. В клинических испытаниях наиболее изучен препарат этой группы – алендронат, который применялся, в том числе и при лечении ранних стадий АНГБК [5, 6]. Однако хороший лечебный эффект у пациентов с АНГБК исследователи наблюдали только при постоянном приеме алендроната не менее 3 лет. Инфузию препаратов золедроновой кислоты проводят при лечении состояний, связанных со сниженной минеральной плотностью костной ткани, как правило, один раз в год. На основании вышесказанного, инфузии препаратов золедроновой кислоты (акласта, резокластин) были введены нами в схему консервативного лечения пациентов с ранними стадиями АНГБК.

В результате проведенного лечения у 40 пациентов (71,4%) болевой синдром был значительно снижен уже после первого курса инъекций ПФ с ДМСО, что отразилось на показателях визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) по оценке боли. Динамика показателей ВАШ для оценки боли и оценки функционального состояния ТБС по шкале Харриса приведена в табл. 2. После инфузии бисфосфоната и двух курсов инъекций ПФ + ДМСО функциональное состояние ТБС по шкале Харриса у пациентов с АНГБК значительно улучшилось, в среднем на 40,35 баллов ($p < 0,05$); такие результаты лечения могут быть оценены как хорошие.

При оценке морфологического состояния суставов по рентгенологическим данным и данным МРТ у 42 пациентов (75,0%) наблюдали улучшение, процесс деструкции был остановлен, в том числе у 22 (39,3%) больных по данным МРТ отмечали АНГБК на стадии восстановления. Ни один из пациентов в сроки наблюдения не сообщил о каких-либо серьезных побочных эффектах проведенного лечения. Нами не зафиксировано какой-либо разницы при использовании для инфузий акласты или резокластина; бисфосфонаты за счет проявления антирезорбтивных свойств сдерживают деструкцию костной ткани при АНГБК. Внутрисуставное введение смеси

ПФ/ДМСО под контролем УЗИ позволяет в короткие сроки снижать болевой синдром, что приводит к улучшению качества жизни пациентов. Эффект лечения обеспечивается

анальгетическими, противовоспалительными и синергетическими свойствами ДМСО, усиливающими противоишемическую активность ПФ.

Таблица 2

Показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы Харриса в процессе лечения у пациентов с АНГБК

| Сроки наблюдений | ВАШ, боль в покое, мм | ВАШ, боль при движении, мм | ВАШ, боль при пальпации, мм | Баллы по шкале Харриса |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| До лечения | 63,5 ± 1,5 | 78,1 ± 2,8 | 56,9 ± 1,9 | 39,56 ± 1,32 |
| После первого курса ПФ + ДМСО | 25,1 ± 3,3 | 34,1 ± 2,8 | 27,1 ± 2,8 | – |
| После второго курса ПФ + ДМСО | 18,3 ± 2,0 | 29,1 ± 3,1 | 19,2 ± 1,9 | 79,91 ± 5,31 |

Примечание. Достоверность отличий ($p < 0,05$) от исходных данных.

Положительный эффект лечения характеризуют данные о том, что в сроки наблюдений (3 года) 14 пациентов со стадией АНГБК II А-С по классификации ARCO (87,5% от пациентов с II стадией АНГБК) отказались от ожидаемой операции эндопротезирования.

Выводы

Полученные результаты достоверно показывают, что эффективность консервативного лечения АНГБК возрастает при применении комплексных методов, с использованием препаратов разнонаправленного действия, снижающих болевой синдром и влияющих на процессы остеогенеза и ангиогенеза.

Список литературы

1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитологии. – М.: Антидор, 2001. – 439 с.
2. Сухоруков В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю. и др. Перфторан – перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией: пособие для врачей. – 2-е изд. – М., 2008. – 79 с.
3. Шушарин А.Г., Куликов В.Г., Лифшиц Г.И. и др. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости. Патент РФ № 2426564. Опубликовано 20.08.2011, бюлл. № 23.
4. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Морозов В.В. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости. – Патент РФ № 2487736. – Опубликовано 20.07.2013. – Бюлл. 20.
5. Agarwala S., Shah S., Joshi V.R. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years // J. Bone Joint Surg. Br. – 2009. – Vol. 91. – № 8 – P. 1013–1018.
6. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years // J. Arthroplasty. – 2011. – Vol. 26. – № 7. – P. 1128–1134.
7. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation // J. Bone Joint. Surg. Am. – 1969. – № 51 (4). – P. 737–755.
8. Hofstaetter J.G., Wang J., Yan J. et al. The effects of alendronate in the treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits // Osteoarthritis Cartilage. – 2009. – Vol. 17. – № 3. – P. 362–370.
9. Klein R.G., Eek B.C.J., O'Neill C.W., Elin C., Mooney V., Derby R.R. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study // The Spine Journal. – 2003. – Vol. 3. – № 3. – P. 220–226.
10. Little D.G., Peat R.A., McEvoy A. et al. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats // J. Bone Miner. Res. – 2003. – Vol. 18. – № 11. – P. 2016–2022.
11. Rajpura A., Wright A.C., Board T.N. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review // Hip Int. – 2011. – Vol. 21. – № 4. – P. 385–392.

12. Steinberg M.E., Steinberg D.R. Classification systems for osteonecrosis: an overview // Orthop. Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 35. – № 3. – P. 273–283.

References

1. Belova A.N., Schepetova O.N. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitologii. M.: Antidor. 2001. 439 p.
2. Sukhorukov V.P., Ragimov A.A., Pushkin S.Yu. et al. Perftoran perftoruglerodniy krovezamenitel s gazotransportnoy funktsiey: posobie dlya vrachey. 2-e izd. M., 2008. 79 p.
3. Shusharin A.G., Kulikov V.G., Lifshits G.I. et al. Sposob lechenia asepticeskogo nekroza golovki bedrennoy kosti. Patent RF no. 2426564. Opublikovano 20.08.2011. Byull. no. 23.
4. Shusharin A.G., Polovinka M.P., Morozov V.V. et al. Sposob lechenia asepticeskogo nekroza golovki bedrennoy kosti. Patent RF no. 2487736. Opublikovano 20.07.2013. Byull. no. 20.
5. Agarwala S., Shah S., Joshi V.R. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years // J. Bone Joint Surg. Br. 2009. Vol. 91. no. 8 pp. 1013–1018.
6. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years // J. Arthroplasty. 2011. Vol. 26. no. 7. pp. 1128–1134.
7. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation // J. Bone Joint. Surg. Am. 1969; 51 (4): 737–755.
8. Hofstaetter J.G., Wang J., Yan J. et al. The effects of alendronate in the treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits // Osteoarthritis Cartilage. 2009. Vol. 17. no. 3. pp. 362–370.
9. Klein R.G., Eek B.C.J., O'Neill C.W., Elin C., Mooney V., Derby R.R. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study // The Spine Journal. 2003. Vol. 3. no. 3. pp. 220–226.
10. Little D.G., Peat R.A., McEvoy A. et al. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats // J. Bone Miner. Res. 2003. Vol. 18. no. 11. pp. 2016–2022.
11. Rajpura A., Wright A.C., Board T.N. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review // Hip Int. 2011. Vol. 21. no. 4. pp. 385–392.
12. Steinberg M.E., Steinberg D.R. Classification systems for osteonecrosis: an overview // Orthop. Clin. N. Am. 2004. Vol. 35. no. 3. pp. 273–283.

Рецензенты:

Жукова Н.А., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск;

Майбородин И.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории стволовой клетки отдела ЦНМТ, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.09.2014.