

УДК 616.728.2:616-002.4:616.71-003

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПЕРФТОРАНОМ

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

Цель нашей работы – обосновать клинко-патогенетически и исследовать эффективность внутрисуставных инъекций перфторана (ПФ) в тазобедренный сустав под контролем УЗИ для лечения АНГБК. Материалы и методы. ПФ обладает многофункциональным действием, которое изучено в эксперименте и клинике. Основные аспекты действия препарата ПФ, которые нас заинтересовали, следующие: улучшение доставки кислорода из альвеол к эритроцитам и от эритроцитов к тканям, улучшение метаболизма и газообмена на уровне тканей, улучшение кровотока вплоть до периферической микроциркуляции, мембраностабилизирующий эффект. В исследовании принимали участие 102 пациента с диагнозом АНГБК. Согласно данным МРТ и рентгенологических исследований двухсторонняя локализация процесса наблюдалась у 48 пациентов. ПФ вводили внутрисуставно под контролем УЗИ в течение всего периода наблюдений хорошо переносились всеми пациентами. Положительные результаты через 36 месяцев от начала лечения ПФ по клинко-функциональной шкале Харриса были получены у 91 (89,2%) пациента, деструктивные процессы в суставе были остановлены; у 46 (45,1%) пациентов по МРТ отмечается АНГБК в стадии восстановления. Выводы. Показано, что патогенетически обоснованное лечение пациентов с ранними стадиями АНГБК, направленное на устранение ишемии в ТБС, с использованием внутрисуставных инъекций ПФ под контролем УЗИ значительно улучшает функциональный статус больных.

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

CLINICO-PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF CONSERVATIVE TREATMENT OF EARLY STAGES OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD WITH PERFTORAN

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

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

²Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

The goal of research was to substantiate the clinical and pathogenetically and study the intra-articular injections of Perftorane (PF) in the hip joint under ultrasound guidance effectiveness for avascular necrosis of the femoral head (ANFH) treatment. Materials and methods. PF has a multi-functional action, which was studied in experimental and clinical. Key aspects of the drug PF that we are interested in the following: improving the delivery of oxygen from the alveoli to the erythrocytes and from the erythrocytes to tissues, improving metabolism and gas exchange at the tissue level, improved blood flow until the peripheral microcirculation, membrane-stabilizing effect. 102 out-patients with ANFH participated in the clinical examination. According to the magnetic resonance tomography (MRT), or radiologic investigation data the process localization was bilateral at 48 patients. The PF was introduced into articular cavity by 4–5 ml under ultrasound guidance during 1,5–2 months 2–5 times every week. Treatments administered to patients every six months, observation periods of 3 years. Clinical functional status of the hip joint was estimated with the Harris Hip Score prior to treatment after 6, 12, 24, 36 months. Results. PF injection in TBS under ultrasound guidance for the entire observation period were well tolerated by all patients. Positive results after 36 months from the start of treatment with PF clinical and functional Harris scale were obtained in 91 (89,2%) patients, the destructive processes in the joint were stopped; in 46 (45,1%) patients in the MRI says ANFH in the recovery stage. Conclusion. It is shown that the pathogenetically based treatment for patients with early-stage of ANFH aimed at addressing ischemia in TBS, using intra-articular injections of PF under ultrasound guidance significantly improves the functional status of patients.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, pathogenesis, non-operative treatment, perftoran

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК), аваскулярный некроз (МКБ-10) является серьезной патологией тазобедренного сустава (ТБС) с его разнообразными причинами, поздней диагностикой и плохо из-

ученным патогенезом. Заболевание обычно развивается на фоне применения кортикостероидов, травмы сустава, злоупотребления алкоголем, панкреатита, серповидноклеточной анемии, ионизирующей радиации и др. [15].

Эпидемиология заболевания в России изучена мало: на долю АНГБК, по данным различных авторов, приходится от 1,2 до 4,7% среди различных форм дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава (ТБС) [6, 7]. Но в связи с тем, что этим заболеванием страдают в основном люди наиболее трудоспособного возраста (20–50 лет), причем мужчины болеют чаще женщин в 5–6 раз и преимущественно в возрасте 30–45 лет [6], оно занимает особое социальное место.

Выбор пациента в лечении АНГБК продолжает оставаться дилеммой, несмотря на улучшение как консервативных, так и хирургических подходов лечения этого заболевания. Поскольку наиболее часто диагноз АНГБК выставляется пациентам на основании рентгенологических исследований на поздних стадиях развития патологии, больным предлагается оперативное лечение. Безоперационное лечение АНГБК включает, как правило, следующие этапы: соблюдение оптимального ортопедического режима и лечебной гимнастики; медикаментозная терапия, в том числе внутрису-

ставная инъекционная терапия; коррекция ходьбы, в том числе с применением многоканальной электромиостимуляции; физиотерапия (лазеротерапия, магнитотерапия). По мнению большинства специалистов, консервативное лечение АНГБК считается малоэффективным, практически не замедляет деструктивные процессы в ТБС, и это, на наш взгляд, связано как с поздней диагностикой АНГБК, так и с малой эффективностью используемых препаратов, применяемых без учета механизма развития патологии.

Анализ медицинской литературы, посвященной АНГБК, свидетельствует о том, что одной из основных версий механизма развития этого дегенеративного процесса в крупных суставах считается расстройство кровообращения (табл. 1), которое приводит к ишемии и последующим изменениям в структуре кости [13]. С учетом рассмотренной схемы патогенетического механизма развития АНГБК целью нашего исследования была разработка консервативного метода лечения АНГБК с привлечением новых противоишемических препаратов.

Таблица 1



Наше внимание привлек препарат перфторан (производитель ОАО «НП Перфторан», Россия) – плазмозамещающее

средство на основе перфторорганических соединений. Наш подход к использованию перфторана (ПФ) при лечении АНГБК

имеет следующее обоснование. ПФ зарегистрирован и официально применяется в клинике с 1996 года. ПФ или так называемая «голубая кровь» – кровезаменитель с газотранспортной функцией – обладает многофункциональным действием, которое изучено в эксперименте и клинике [3].

Основные аспекты действия препарата ПФ, которые нас заинтересовали, следующие.

1. Улучшение доставки кислорода из альвеол к эритроцитам и от эритроцитов к тканям.

2. Улучшение метаболизма и газообмена на уровне тканей.

3. Восстановление центральной гемодинамики.

4. Улучшение кровотока вплоть до периферической микроциркуляции.

5. Мембраностабилизирующий эффект. Сорбционные и диуретические свойства.

7. Иммуномодулирующее действие.

В литературе имеется ряд данных по использованию ПФ для восстановления регионального кровотока при заболеваниях сосудов нижних конечностей, показано, что препарат оказался эффективен при ишемии конечностей практически независимо от этиологии ангиопатии: при сахарном диабете, атеросклерозе, эндартериите, посттравматическом и послеоперационном отеке тканей [2, 8].

Показано, что внутривенное введение ПФ больным с окклюзионными заболеваниями магистральных артерий нижних конечностей значительно улучшает кровоток уже через час после инфузии. После трехкратного введения ПФ заметный позитивный эффект сохраняется более 3 месяцев, несмотря на то, что уже через сутки содержание препарата в кровотоке ничтожно мало [5]. Возможно, что длительное сохранение эффекта действия ПФ связано с его влиянием на реологические свойства крови и улучшение структурно-функционального состояния мембран эритроцитов [1, 4].

Уникальные свойства перфторуглеродных соединений обусловлены особенностями их молекулярного строения. Низкая энергия межмолекулярных взаимодействий во фторуглеродных жидкостях обуславливает их способность растворять большие объемы газов, в том числе O_2 и CO_2 . Растворимость кислорода в эмульсии ПФ значительно превышает растворимость в плазме. При этом молекулы газов не связываются с перфторуглеродами и свободно выделяются при снижении парциального давления. Таким образом, ПФ обладает ярко выраженной способностью осуществлять эффективный газообмен в ишемизированных тканях

и, удаляя накопившиеся токсические недоокисленные продукты, оказывает выраженный противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффект [9].

Данные по введению ПФ в ТБС для лечения АНГБК до наших исследований в научной медицинской литературе отсутствовали. Хотя именно в этом случае можно было ожидать дополнительной оксигенации, а следовательно, снижения степени гипоксии в тканях. Улучшение кровообращения в ишемизированном суставе, как следствие, должно приводить к нормализации кровообращения в субхондральной ткани и стимулировать процессы регенерации в очагах АНГБК. Целевая доставка ПФ непосредственно в область некроза под контролем УЗИ снижает медикаментозную нагрузку на организм пациента, а потому разработанный метод лечения АНГБК эффективен и безопасен для больного.

Цель нашей работы – обосновать клинико-патогенетически и исследовать эффективность внутрисуставных инъекций перфторана (ПФ) в тазобедренный сустав под контролем УЗИ для лечения АНГБК.

Материал и методы исследования

В клиническом исследовании участвовали 102 пациента (табл. 2). Все больные до обращения в наш Центр испытывали боли периодические или постоянно, несмотря на проводимое консервативное лечение, у 33 (63,5%) больных с II стадией АНГБК хромота проявлялась в значительной степени. Критерием включения в исследование было наличие I А-С и II А-С стадии АНГБК в соответствии с классификацией ARCO (Association Research Circulation Osseous) [12]; стадия некроза II С, с поражением головки бедренной кости $\geq 30\%$, наблюдалась только у 12 (11,8%) пациентов, все они ожидали плановую операцию эндопротезирования.

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.

Все пациенты в течение 3 лет проходили раз в полгода курс внутрисуставных инъекций ПФ под контролем УЗИ, как описано ранее [10, 11]: каждая инъекция содержит 2–4 мл ПФ, инъекции осуществляют в ТБС под контролем УЗИ 2–5 раз в неделю, в течение 1,5–2-х месяцев. Клинико-функциональное состояние ТБС оценивалось по шкале Харриса (Harris Hip Score) [14] до лечения, через 6, 12, 24, 36 месяцев. Объективизация морфологических изменений ТБС до и после лечения проводилась по данным МРТ пораженного сустава. Количественные данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2

Исходные характеристики больных АНГБК ($n = 102$)

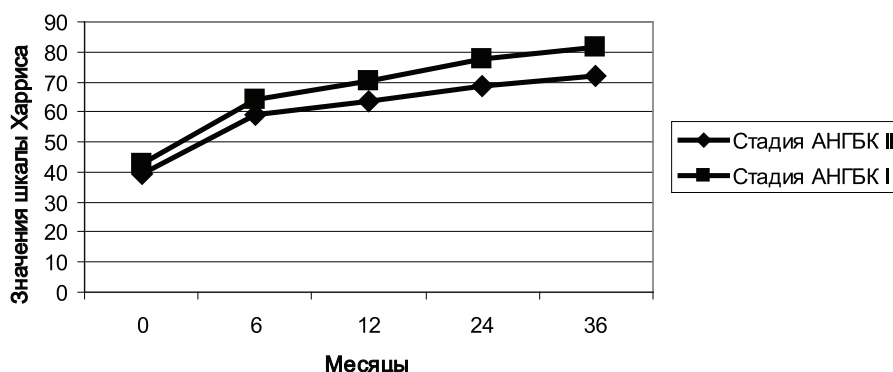
Показатель	Значение
Пол м/ж, n (%)	50/52 (49,0/51,0)
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	44,5 \pm 7,5
Локализация АНГБК двухсторонняя/односторонняя, n (%)	48/54 (47,1/52,9)
Стадии АНГБК I A-C/II A-C, n (%)	44/58 (43,1/56,9)
Факторы риска	
Ревматологическая патология, использование кортикостероидов, n (%)	36 (35,3)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	32 (31,4)
Перенесенная инфекция, n (%)	8 (7,8)
Идиопатический, n (%)	26 (25,5)
Ожирение, n (%)	63 (62,1%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	52 (51,0%)

Результаты исследования и их обсуждение

Инъекции ПФ в ТБС под контролем УЗИ в течение всего периода наблюдений хорошо переносились всеми пациентами.

Через 12 месяцев от начала терапии только у 5 (8,6%) больных из 58 со II стадией АНГБК процесс продолжал прогрессировать. Динамика показателей шкалы Харриса в процессе лечения пациентов с АНГБК перфтораном отражена на рисунке.

Динамика показателей шкалы Харриса



Динамика показателей шкалы Харриса в процессе лечения АНГБК перфтораном

Незначительная динамика показателей шкалы Харриса у всех пациентов в течение первых 6 месяцев лечения связана с сохранением умеренного болевого синдрома у большинства больных. В процессе лечения в течение 36 месяцев боль в ТБС достоверно уменьшалась; отмечалось увеличение числа больных, не испытывающих боли совсем или испытывающих слабую боль в суставе с 4,9 до 64,7% ($p < 0,05$) через 12 месяцев от начала лечения и до 85,4% ($p < 0,05$) больных через 24 месяца. Число больных, испытывающих сильную боль в ТБС, через 12 месяцев от начала лечения уменьшилось с 34,3 до 7,8% ($p < 0,05$). К 36 месяцу наблюдения отсутствовали больные с сильной болью в ТБС. Положительные результаты

через 36 месяцев от начала лечения ПФ по клиничко-функциональной шкале Харриса были получены у 91 (89,2%) пациента, деструктивные процессы в суставе были остановлены; у 46 (45,1%) пациентов по МРТ отмечается АНГБК в стадии восстановления. Следует отметить, что в группе пациентов с I стадией АНГБК в сроки наблюдения 3 года показатели шкалы Харриса выросли в среднем на 38,8 единиц, что может быть оценено как хороший результат лечения.

Выводы

Показано, что патогенетически обоснованное лечение пациентов с ранними стадиями АНГБК, направленное на устранение

ишемии в ТБС, с использованием внутрисуставных инъекций ПФ под контролем УЗИ, значительно улучшает функциональный статус больных. Анализ показателей по клинко-функциональной шкале Харриса показал, что лечение существенно улучшает возможности ходьбы, в том числе и по лестнице, способствует увеличению амплитуды движений в суставах, уменьшению болевого синдрома и позволяет отсрочить или избежать проведения операции тотального эндопротезирования ТБС.

Список литературы

1. Абусев А.А. Влияние перфторана на реологические свойства крови у больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда // *Клин. геронтол.* – 2009. – Т. 15. – № 3. – С. 55–59.
2. Аскерханов Г.Р., Шахназаров А.М., Закариев М.З. и др. Применение эмульсии перфторана в комплексном лечении критической ишемии нижних конечностей // *Ангиол. сосуд. хирург.* – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 33–37.
3. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Сенина Р.Я. и др. Краткий обзор клинического применения перфторана // *Medline.ru.* – 2001. – Т. 2. – С. 30–36.
4. Кармен Н.Б., Милутина Н.П., Орлов А.А. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов и его коррекция перфтораном // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* – 2005. – Т. 139. – № 5. – С. 517–519.
5. Кармен Н.Б., Закаров А.М., Лежнева И.Э. и др. Влияние перфторана на кровоток при ишемических поражениях // *Medline.ru.* – 2007. – Т. 8. – № 1–2. – С. 566–572.
6. Макушин В.Д., Сафонов В.А., Данилова И.М. и др. К вопросу о ранней диагностике асептического некроза головки бедра у взрослых // *Ж. Гений ортопед.* – 2003. – № 1. – С. 125–129.
7. Самучков М.Л., Смирнова И.Л. Дегенеративно-дистрофические заболевания тазобедренного сустава (этиология, патогенез, лечение). – М., 1989. – Ч. 1. – С. 1–65.
8. Сорока В.В., Нохрин С.П., Андрейчук К.А. и др. Применение перфторана в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиол. сосуд. хирург.* – 2006. – Т. 12. – № 4. – С. 17–27.
9. Усенко Л. В., Царев А. В. Перфторан – современные реалии и перспективы // *Общая реаниматология.* – 2007. – Т. III. – № 3. – С. 5–7.
10. Шушарин А.Г., Куликов В.Г., Махотин А.А. и др. Опыт лечения асептического некроза головки бедренной кости перфтораном // *Вестн. НГУ. Серия: Биол. клин. мед.* – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 127–129.
11. Шушарин А.Г., Куликов В.Г., Лифшиц Г.И. и др. Патент РФ № 2426564. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости. Оpubл. 20.08.2011, бюлл. № 23.
12. ARCO (Association Research Circulation Osseous): Committee on Terminology and Classification. ARCO News. 1992; (4): 41–6.
13. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // *Semin. Arthr. Rheum.* – 2002. – Vol. 32. – № 2. – P. 94–124.
14. 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. 737–55.
15. Parsons S.J., Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part I – Aetiology, pathogenesis, investigation, classification // *Cur. Orthop.* – 2007. – Vol. 21. – № 6. – P. 457–463.

References

1. Abusuev A.A. Vliyanie prftorana na reologicheskie svoystva krovi u bolnikh poghilogo vozrasta s ostrym infarktomyokarda // *Klin. Gerontol.* 2009. T. 15. no. 3. pp. 55–59.
2. Askerkhanov G.R., Shakhnazarov A.M., Zakariyev M.Z. i dr. Primenenie emulsii perftorana v kompleksnom lechenii kriticheskoy ishemii nighnikh konechnostey // *Angiol. Sosud. khirurg.* 2007. T. 13. no. 4. pp. 33–37.
3. Bogdanova L.A., Maevskiy E.I., Senina R.Ya. i dr. Kratkiy obzor klinicheskogo primeneniya perftorana // *Medline.ru.* 2001. T. 2. pp. 30–36.
4. Karmen N.B., Milutina N.P., Orlov A.A. Strukturno-funktsionalnoe sostoyanie membrane eritrotsitov i ego korrektsiya perftoranom // *Byul. eksperim. biol. med.* 2005. T. 139. no. 5. pp. 517–519.
5. Karmen N.B., Zakarov A.M., Leghneva I.E. i dr. Vliyanie perftorana na krovotok pri ishemicheskikh poragheniyakh // *Medline.ru.* 2007. T. 8. no. 1–2. pp. 566–572.
6. Makushin V.D., Safonov V.A., Danilova I.M. i dr. K voprosu o ranney diagnostike asepticeskogo nekroza golovki bedra u vzroslykh // *Gh. Geniy ortopedii.* 2003. no. 1. pp. 125–129.
7. Samughkov M.L., Smirnova I.L. Degenerativno-distroficheskie zabolevaniya tazobedrennogo sustava (etiologiya, patogenez, lechenie). M. 1989. Ch. 1. pp. 1–65.
8. Soroka V.V., Nokhrin S.P., Andreychuk K.A. i dr. Primenenie perftorana v lechenii bolnikh s kriticheskoy ishemiy nighnikh konechnostey // *Angiol. Sosud. khirurg.* 2006. T. 12. no. 4. pp. 17–27.
9. Usenko L.V., Tsarev A.V. Perftoran sovremennye realii i perspektivy. // *Gh. Obschaya reanimatologiya.* 2007. T. III. no. 3. pp. 5–7.
10. Shusharin A.G., Kulikov V.G., Makhotin A.A. i dr. Opyt lechenia asepticeskogo nekroza golovki bedrennoy kosti perftoranom // *Vestn. NGU. Seria: Biol. klin. med.* 2010. T. 8. no. 2. pp. 127–129.
11. Shusharin A.G., Kulikov V.G., Lifshits G.I. et al. Spособ lechenia asepticeskogo nekroza golovki bedrennoy kosti. Patent RF no. 2426564. Opubl. 20.08.2011. Byul. no. 23.
12. ARCO (Association Research Circulation Osseous): Committee on Terminology and Classification. ARCO News. 1992. no. 4. pp. 41–46.
13. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // *Semin. Arthr. Rheum.* 2002. Vol. 32. no. 2. pp. 94–124.
14. 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. V. 51. no. 4. pp. 737–755.
15. Parsons S.J., Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part I – Aetiology, pathogenesis, investigation, classification // *Cur. Orthop.* 2007. Vol. 21. no. 6. pp. 457–463.

Рецензенты:

Лифшиц Г.И., д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины ЦНМТ Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск;

Овсянникова Т.В., д.м.н., зав. лабораторией проблем репродукции ЦНМТ Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 09.10.2014.