

ЛЕЧЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ТБС С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПОД УЗ-КОНТРОЛЕМ

Шушарин А. Г.¹, Половинка М. П.², Прохоренко В. М.³, Шевела А. И.¹, Власов В. В.¹

¹ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, e-mail:shurin54@yandex.ru

²ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова» СО РАН, Новосибирск

³ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии», Новосибирск

Целью научной работы являлась разработка комплексной методики для повышения эффективности результатов лечения асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) с использованием внутрисуставных инъекций перфторана (ПФ) у пациентов с повышенным коагуляционным потенциалом крови. В клиническом исследовании принимали участие 38 (57 ТБС) человек, 18 мужчин и 20 женщин в возрасте 32–65 лет, с диагнозом АНГБК. У 30 (78,9 %) пациентов диагностирован коксартроз в стадиях I–III по Келлгрену. У всех пациентов при изучении системы гемостаза отмечалось повышение коагуляционного потенциала крови; в ответ на проводимое лечение приведена динамика количества тромбоцитов и фибриногена, времени свертывания, АПТВ, протромбинового времени. С целью повышения эффективности лечения АНГБК в/с инъекциями ПФ, дополнительно проводили курсы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (клексан, фраксипарин) в профилактической дозировке. Пациентам, у которых наряду с АНГБК был диагностирован коксартроз в стадиях I–III, после курса инъекций ПФ проводилось синовиальное протезирование по авторской методике. Проведенное лечение в сроки через год от начала терапии у 32 (84,2 %) пациентов привело к стойкому снижению болевого синдрома. Средний показатель выраженности боли в покое до начала лечения был равен $65,39 \pm 9,44$ мм ВАШ, через год от начала лечения этот показатель составлял $26,37 \pm 2,08$ мм ВАШ ($p < 0,05$). Интенсивность боли при движении до начала лечения была равна $78,35 \pm 9,05$ мм ВАШ, через год от начала лечения – $28,72 \pm 6,27$ мм ВАШ ($p < 0,05$). Проведенное лечение, судя по полученным показателям, привело у всех пациентов к стойкой положительной динамике, нормализации и стабилизации показателей гемостаза. В ходе лечения у всех пациентов было остановлено прогрессирование АНГБК, улучшилось функциональное состояние ТБС. В сроки наблюдения (1 год) у 26 (68,4 %) пациентов по данным МРТ отмечается АНГБК в стадии восстановления, прогноз благоприятный.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, перфторан, внутрисуставные инъекции, антикоагуляционная терапия, эноксапарин, фраксипарин.

TREATMENT OF ASEPTIC NECROSIS OF HIP JOINT USING LOCAL INJECTION THERAPY UNDER ULTRASOUND GUIDANCE

Shusharin A. G.¹, Polovinka M. P.², Prokhorenko V. M.³, Shevela A. I.¹, Vlasov V. V.¹

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russia (630090, Novosibirsk, Prosp. Ak. Lavrentiev, 8), e-mail:shurin54@yandex.ru

² N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, SB RAS, Novosibirsk

³ Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

The aim of research was to develop a comprehensive methodology to improve the effectiveness of treatment of aseptic necrosis of the femoral head (ONFH) using intra-articular injections perfluorane (PF) in patients with elevated blood coagulation potential. In a clinical study involved 38 (57 hip) people, 18 men and 20 women aged 32-65 years, diagnosed with ONFH. In 30 (78.9 %) patients were diagnosed coxarthrosis in the stage I-III of Kellgren. All patients in the study of the hemostatic system was an increase in coagulation potential of blood in response to treatment shows the dynamics of platelet and fibrinogen, clotting time, APTT, prothrombin time. In order to increase the effectiveness of treatment in ONFH with PF injections, additional courses are held with low molecular weight heparin (Clexane, Fraxiparine) in the prophylactic dosage. Patients who along with ONFH was diagnosed coxarthrosis in stages I-III, after a course of PF injections performed synovial prosthetics on the author's methodology. The treatment in terms of one year of therapy in 32 (84.2%) patients led to permanent reduction in pain. The average severity of pain at rest before the start of treatment was equal to $65,39 \pm 9,44$ mm VAS, after a year of starting treatment, the figure was $26,37 \pm 2,08$ mm VAS ($p < 0,05$). The intensity of the pain in moving up to the start of treatment was equal to $78,35 \pm 9,05$ mm VAS, after a year of starting treatment - $28,72 \pm 6,27$ mm VAS ($p < 0,05$). The treatment, according to figures obtained, resulting in all patients in persistent positive trend, the normalization and stabilization of hemostasis. In the course of treatment for all

patients was halted progression ONFH, improved functional status of TBS. In the period of observation (1 year) in 26 (68.4 %) patients on MRI noted ONFH in the recovery stage, the prognosis is favorable.

Key word: aseptic necrosis of the femoral head, perfluorane, intraarticular injections, anticoagulation therapy, enoxaparin, fraxiparine.

Введение

Остеонекроз, асептический некроз или ишемический некроз головки бедренной кости (АНГБК), представляет собой патологический процесс, который является результатом нарушения кровоснабжения тазобедренного сустава (ТБС). Эпидемиология заболевания в России изучена мало, в США ежегодно диагностируется от 10000 до 20000 новых случаев АНГБК, что по данным различных авторов, составляет от 10 до 15 % от патологических нарушений ТБС [9]. Этиология АНГБК многофакторна, до сих пор считается малоизученной, связывается как генетической предрасположенностью, так и с воздействием определенных факторов риска. Таким образом, этот патологический процесс в ТБС либо вторичный, обусловленный такими факторами, как лечение кортикостероидами, алкоголизм, курение, красная волчанка, травмы ТБС, химиотерапия и др., или идиопатический, неизвестной этиологии [9, 14]. Проблема лечения АНГБК привлекает внимание специалистов прежде всего тем, что страдают пациенты в наиболее трудоспособном возрасте 20–50 лет [2, 8, 14]. Несмотря на успехи хирургического лечения, АНГБК является актуальной проблемой амбулаторной ортопедии. В то же время безоперационное лечение больных с АНГБК большинством медиков рассматривается как недостаточно эффективное, как из-за поздней диагностики заболевания, так и из-за применения препаратов с малой или недоказанной эффективностью. В этой связи продолжается поиск методик, обеспечивающих достоверный лечебный эффект консервативного лечения пациентов с АНГБК.

Ранее нами было показано, что снижение болевого синдрома, замедление деструктивных процессов и уменьшение очагов деструкции при АНГБК достигается проведением внутрисуставных инъекций перфторана (ПФ) в ТБС прямой навигацией под УЗ-контролем [4, 5]. 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 [3]. Запатентованный нами способ лечения позволяет замедлить развитие некроза, приводит к частичной, а иногда даже к полной регенерации субхондральной кости, при повторяющихся курсах лечения в течение двух и более лет. Однако он незначительно снижает болевой синдром, приносящий больным значительные физические страдания, во время первых курсов инъекций, поэтому пациенты с АНГБК вынуждены принимать анальгетики и НПВП, а сроки курсового лечения – протяженные во времени. На настоящий момент нами предприняты попытки разработки комплексных

методик, сочетающих в/с инъекции ПФ с применением фармакологических подходов, учитывающих сопутствующие патологии.

Целью научной работы являлась разработка комплексной методики для повышения эффективности результатов лечения АНГБК с использованием внутрисуставных инъекций ПФ у пациентов с повышенным коагуляционным потенциалом крови.

Материалы и методы исследования.

В клиническом исследовании принимали участие 38 человек, 18 мужчин и 20 женщин в возрасте 32–65 лет (средний возраст 52,2 лет), с диагнозом АНГБК. У 19 (50,0 %) пациентов по данным МРТ или Rg-снимков локализация процесса была двухсторонней; у 10 (26,3 %) пациентов – наблюдались множественные очаги субхондральной деструкции общей площадью 10–15 %. У 29 (76,3 %) пациентов диагностирован коксартроз в стадии I–II по Келлгрону, у одного пациента – односторонний коксартроз III стадии. У всех пациентов при изучении системы гемостаза отмечалось повышение коагуляционного потенциала крови, динамика количества тромбоцитов, времени свертывания, измерение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени и фибриногена приведены в таблице 1. На вероятность развития венозного тромбоза могло повлиять ожирение (30 пациентов, 78,9 %) и возраст (24 пациента, 63,2 %, старше 50-ти лет). С целью повышения эффективности лечения АНГБК в/с инъекциями предварительно, перед курсами ПФ, проводили курсы НМГ (клексан, фраксипарин) в профилактической дозировке. 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.

Для профилактики венозного тромбоза больным перед проведением курса в/с инъекций ПФ назначали клексан (эноксапарин натрий 0,02/0,2мл, № 10 р-р д/ин шприц) или фраксипарин (надропарин кальций 2850МЕ/0,3мл, № 10 р-р д/ин шприц) подкожно 1 раз в сутки. Распределение на группы терапии НМГ было произвольным.

Перфторан (производитель ОАО «НП Перфторан» Россия) [3] вводили, как описано ранее [4, 5], по 4–5 мл препарата, 2–3 инъекции в неделю, курсами по 1,5 – 2 месяца. Внутрисуставное введение препарата ПФ прямой навигацией под УЗ-контролем осуществляли из двух позиций (медиальной и латеральной), с учетом индивидуальных особенностей течения деструктивного процесса и локализации зон деструкции.

Пациентам, у которых наряду с АНГБК был диагностирован коксартроз в стадиях I–III, после курса инъекций ПФ проводилось синовиальное протезирование по авторской методике [6, 7], с введением под УЗ-контролем препаратов Синокром или Синвиск.

Объективизация морфологических изменений ТБС до и после проведения курсов ПФ проводилась по данным МРТ пораженного сустава. Оценку болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [1] проводили до начала лечения и через год от начала терапии.

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

Результаты исследования и обсуждение

Проведенное лечение в сроки через год от начала терапии у 32 (84,2 %) пациентов привело к стойкому снижению болевого синдрома; в число этих больных вошли все пациенты (30 чел.) с сопутствующим коксартрозом, которым проводилось синовиальное протезирование вязкоупругими гиалуронатами. Остальным пациентам, у которых боли возникали периодически, назначался препарат катадолон – неопиоидный анальгетик центрального действия. Как показало обследование пациентов на момент обращения в клинику, средний показатель выраженности боли в покое до начала лечения был равен $65,39 \pm 9,44$ мм ВАШ, через год от начала лечения этот показатель составлял $26,37 \pm 2,08$ мм ВАШ ($p < 0,05$). Интенсивность боли при движении до начала лечения была равна $78,35 \pm 9,05$ мм ВАШ, через год от начала лечения - $28,72 \pm 6,27$ мм ВАШ ($p < 0,05$).

Динамика некоторых показателей свертываемости крови в ответ на курсы НМГ и инъекций ПФ приведена в таблице 1. Проведенное лечение, судя по полученным показателям количества тромбоцитов, времени свертывания, АПТВ, протромбинового времени и фибриногена, привело у всех пациентов к стойкой положительной динамике, нормализации и стабилизации показателей гемостаза, что согласуется и с результатами лечения АНГБК. Результаты показателей гемостаза в группе с использованием инъекций клексана близки к таковым, полученным в группе инъекций фраксипарина, различия не достоверны.

В настоящее время в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений основной акцент делается на 2 класса антитромботических препаратов: прямые антикоагулянты (НМГ) и непрямые антикоагулянты (ингибиторы тромбина, воздействующие на витамин К-зависимые факторы свертывания). Примененная нами комплексная методика лечения АНГБК в/с инъекциями ПФ в ТБС под УЗ-контролем с сопутствующими курсами низкомолекулярных гепаринов была разработана на основании анализа литературных данных. НМГ, в том числе клексан и фраксипарин, рекомендованы международными организациями [11, 13] для лечения и профилактики венозной тромбоэмболии.

Таблица 1

Показатели свертывающей системы крови в группах лечения при проведении профилактических курсов фраксипарина и клексана и в/с курсов ПФ

Показатели крови		Фраксипарин 0,3 мл 1 раз в сутки (n=22)	Эноксапарин 0,2 мл 1 раз в сутки (n=16)
Тромбоциты ($n \cdot 10^9$)	До лечения	373,50±35,64	370,45±32,48
	После 1 курса ПФ	321,77±42,60 ¹	323,82±31,32 ¹
	Через год от начала леч.	307,91±36,96 ^{1,2}	308,76±39,56 ^{1,2}
Время свертывания (с)	До лечения	325,11±4,23	322,43±4,54
	После 1 курса ПФ	307,09±5,13 ¹	306,34±4,98 ¹
	Через год от начала леч.	308,32±4,33 ¹	307,87±4,37 ¹
Протромбиновое время (с)	До лечения	9,27±3,56	9,31±4,01
	После 1 курса ПФ	10,36±2,45 ¹	10,23±2,11 ¹
	Через год от начала леч.	9,97±2,89 ¹	9,99±2,55 ¹
Фибриноген (г/л)	До лечения	3,72±0,62	3,54±0,58
	После 1 курса ПФ	2,96±0,77 ¹	3,01±0,66 ¹
	Через год от начала леч.	2,89±0,97 ¹	3,10±0,54 ¹
АПТВ (с)	До лечения	31,49±4,11	30,95±4,25
	После 1 курса ПФ	33,91±2,85 ¹	34,09±2,95 ¹
	Через год от начала леч.	33,29±2,68 ¹	33,10±2,02 ¹

Примечание: достоверность отличий ($p < 0,05$): ¹ – от исходных данных, ² – от данных этого показателя после первого курса ПФ.

Препараты этой группы значительно улучшают реологические свойства крови, сравнительная характеристика показателей соотношений активности против фактора Ха к активности против фактора Па у НМГ различна, но для примененных нами препаратов близка: эноксапарин – 3,8/1; фраксипарин – 3,6/1 [10]. В литературе отмечается успешное применение курсов препарата Lovenox® (эноксапарин натрий) для безоперационного лечения пациентов с АНГБК на ранней стадии развития патологии (I и II стадия, рентгенологические), с сопутствующей тромбофилией или гипофибринолизом в анамнезе [12]. Авторы использовали Lovenox® (60 мг/сут) в течение двенадцати недель. В сроки наблюдения более чем в 80 % случаев развитие АНГБК было остановлено, из чего был сделан вывод о том, что лечение основного нарушения коагуляции может остановить прогрессирование остеонекроза.

Стоит отметить тот факт, что диагностика АНГБК на ранних стадиях не всегда возможна, часто заболевание обнаруживается случайно при проведении МРТ внутренних органов, так как болевой синдром отсутствует. Проблема ранней диагностики АНГБК отмечается в медицинской литературе [2], и это связано не только с тем, что запись снимков МРТ является дорогой и не всегда доступной процедурой, но и с тем, что проявление болевых ощущений в пораженном суставе весьма индивидуально для различных пациентов. Чаще болевой синдром фиксируется уже тогда, когда помимо АНГБК вторично развивается коксартроз, и пациенты отмечают не только боль, но и скованность движений, характерную для артроза ТБС. Таким образом, степень деструктивных поражений ТБС при АНГБК не всегда соответствует проявляющимся болевым ощущениям. В нашей практике наблюдались пациенты, у которых болевые ощущения в суставе проявились на начальной стадии АНГБК, в отсутствие коксартроза (8 пациентов в данном исследовании), хотя у большинства больных был зафиксирован коксартроз в стадиях I–III, как вторичный процесс на фоне АНГБК (30 пациентов в данном исследовании).

В ходе лечения нами у всех пациентов было остановлено прогрессирование АНГБК, улучшилось функциональное состояние ТБС. В сроки наблюдения (1 год) после одного курса инъекций НМГ и повторных курсов ПФ у части пациентов произошло некоторое уменьшение площади очагов некроза – у 26 (68,4 %) пациентов по данным МРТ отмечается АНГБК в стадии восстановления, прогноз благоприятный.

Список литературы

1. Белова А. Н., Щепетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитологии. М.: Антидор, 2001. 439 с.
2. Макушин В. Д., Сафонов В. А., Данилова И. М., Митина Ю. Л. К вопросу о ранней диагностике асептического некроза головки бедра у взрослых // Ж. Гений ортопедии. 2003. № 1. С. 125-129.
3. Усенко Л. В., Царев А. В. Перфторан – современные реалии и перспективы // Ж. Общая реаниматология. 2007. Т. III. № 3. С. 5-7.
4. Шушарин А. Г., Куликов В. Г., Махотин А. А., Морозов В. В., Шевела А. И. Опыт лечения асептического некроза головки бедренной кости перфтораном // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина, 2010. Т. 8, № 2. С. 127-129.
5. Шушарин А. Г., Куликов В. Г., Лифшиц Г. И., Морозов В. В., Шевела А. И. Патент РФ № 2426564. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости. Опубликовано 20.08.2011, бюлл. № 23.

6. Шушарин А. Г., Шевела А. И., Махотин А. А., Куликов В. Г., Лифшиц Г. И. Комплексное лечение коксартроза внутрисуставными инъекциями гиалуронатов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009. Т. 7. Вып. 4. С. 147-151.
7. Шушарин А. Г., Шевела А. И., Махотин А. А., Куликов В. Г. Способ лечения коксартроза. Патент РФ № 2396961, опубликовано 20.08.2010, бюлл. № 23.
8. Aldridge J. M., Urbaniak J. R. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines // Am. J. Orthop. 2004. Vol. 33, No. 7. P. 327-332.
9. Babis G. C., Sakellariou V., Parvizi J., Soucacos P. Osteonecrosis of the Femoral Head // Orthopedics. 2011. Vol. 34. No. 1. P. 39-47.
10. Cosmi B., Palareti G. Old and new heparins // Thrombosis Research. 2012. Vol. 129. P. 388–391.
11. Davies L. M., Richardson G. A., Cohen A. T. Economic Evaluation of Enoxaparin as Postdischarge Prophylaxis for Deep Vein Thrombosis (DVT) in Elective Hip Surgery // Value in health. 2000. Vol. 3. No. 6. P. 397-405.
12. Glueck C. J., Freiberg R. A., Sieve L., Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip // Clin. Orthop. Relat. Res. 2005. Vol. 435. P. 164-170.
13. Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. Eighth edition. BC Decker Inc Hamilton, London, 2008. 121 p.
14. Lieberman J. R., Berry D. J., Mont M. A., et al. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century // Instr. Course Lect. 2003. Vol. 52. P. 337-355.

Рецензенты:

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины ЦНМТ ХБФМ СО РАН, г. Новосибирск.

Овсянникова Татьяна Викторовна, д.м.н., зав. центром репродуктивного здоровья ЦНМТ ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск.