

УДК 616.71-006.04-033.2:616-08-059

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В СОЧЕТАНИИ СО СТАБИЛИЗАЦИЕЙ ПОРАЖЁННОГО СЕГМЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ

Кит О. И., Франциянц Е. М., Барашев А. А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения России», Ростов-на-Дону, Россия (344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63) e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Проанализированы результаты лечения больных с литическими метастазами в кости. Всем пациентам выполнялись оперативные вмешательства, направленные на стабилизацию поражённого костного сегмента (интрамедуллярный остеосинтез, остеопластика, вертебропластика), в сочетании с локальным воздействием золедроновой кислоты по разработанной методике. Для стандартизации клинической картины у разных больных использовались шкалы, позволяющие оценить динамику общего состояния пациента и уровень болевого синдрома. В ходе нашего исследования у всех пациентов наблюдался клинический эффект от проведённого лечения. В послеоперационном периоде осложнения наблюдались у одной пациентки и были купированы консервативно. Таким образом, локальное воздействие бисфосфонатов в сочетании со стабилизацией поражённого костного сегмента – метод лечения, позволяющий в короткие сроки снизить, либо купировать болевой синдром, а также стабилизировать поражённый костный сегмент и тем самым улучшить качество жизни пациентов с остеолитическими метастазами.

Ключевые слова: метастатическое поражение костей, бисфосфонаты, болевой синдром.

PRELIMINARY RESULTS OF LOCAL BISPHOSPHONATES IN COMBINATION WITH THE STABILIZATION OF THE AFFECTED SEGMENT IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SACONDARYONCOLOGICAL BONE DISEASE

Kit O. I., Frantsiyants E. M., Barashev A. A.

Rostov Scientific-Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, street 14 line, 63) e-mail: onko-sekretar@mail.ru

We analyzed the results of treatment of patients with lytic bone metastases. All patients received surgery to stabilize the affected segment of bone (intramedullary fixation, osteoplasty, vertebroplasty), in conjunction with the local action of zoledronic acid on the developed methodology. To standardize the clinical in different patients there were used scales allowing an assessment of the dynamics of the general condition of the patient and the level of pain syndrome. During our research all patients showed a clinical benefit from the treatment. In the postoperative period complications occurred in one patient and were cut short conservatively. Thus, the local effects of bisphosphonate in combination with the stabilization of the affected bone segment - the method of treatment, allowing you to quickly reduce or to cut short pain syndrome and to stabilize the affected bone segment and thus improve the quality of life of patients with osteolytic metastases.

Key words: metastatic bone disease, bisphosphonates, pain syndrome.

По данным ряда авторов метастатическое поражение скелета в старших возрастных группах встречается чаще в 10 раз, чем первичные костные опухоли, и занимает 3-е место по частоте поражения метастазами после лёгких и печени [7,9]. Направление локального воздействия на очаг литической деструкции при метастатическом поражении костей в последнее десятилетие сделало заметный шаг вперёд, в большей степени перемещаясь из экспериментальной сферы в область практической медицины.

Основные признаки метастатического поражения скелета – боль, патологические переломы и гиперкальциемия. Болевой синдром объясняется химическим и механическим

воздействием на ноцепторы [5]. Боль как первый симптом отмечают 70 % этой категории больных [9]. Проведение лучевой, лекарственной (химио-, гормоно-, иммуно-) терапии, системное применение бисфосфонатов не всегда позволяет уменьшить болевой синдром и не предотвращает возникновения патологического перелома, в связи с чем пациенты вынуждены принимать значительные дозы обезболивающих препаратов. Так, до начала широкого применения бисфосфонатов патологические переломы отмечались у 30–35 % больных с остеолитическими метастазами [6]. Эти осложнения приводят к нарушению активности и значительно снижают качество жизни больных [4].

В настоящее время в лечении метастатического поражения длинных трубчатых костей применяются сегментарные резекции с эндопротезированием, интрамедуллярный остеосинтез, накостный остеосинтез, чрескостный остеосинтез, кюретаж опухоли с заполнением дефекта костным цементом [1]. В то же время для лечения литических и смешанных опухолевых очагов в позвоночном столбе, костях таза, в составе комплексного лечения применяются чрескожные вертебро- и остеопластика. Сущность данных манипуляций заключается в чрескожном введении в литические очаги поражения костей костного цемента на основе полиметилметакрилата, который имеет свойство полимеризации, тем самым создавая стабильность в поражённом сегменте после его введения [3].

Применение бисфосфонатов в течение последних лет стало общепринятым компонентом лечения у больных с метастатическим поражением костей. Системное применение этой группы препаратов связано с такой негативной особенностью, как необходимость использования больших дозировок препарата, что к тому же не всегда оказывает достаточный локальный эффект. В связи с этим обсуждается возможность их местного применения, позволяющая избежать системных воздействий, нежелательных у ряда пациентов [8]. Как показали многочисленные эксперименты последних лет с клеточными и тканевыми структурами на животных, различные концентрации препарата в тканях обладают многообразными эффектами. В средних и наибольших дозировках бисфосфонаты, в первую очередь аминокислотосодержащие, обладают клинически значимым противоопухолевым эффектом, обусловленным нарушением метаболизма опухолевых клеток, их апоптозом, а также стимуляцией противоопухолевого иммунитета, антирезорбтивным действием, позволяющим применять их как средство, ограничивающее лизис костной ткани при метастатических поражениях.

В мировой практике онкологической ортопедии пока не систематизирован подход к паллиативному лечению больных с метастазами в кости, основными целями которого являются: восстановление функции повреждённого сегмента, снижение, либо купирование

болевого синдрома, адекватный локальный контроль над опухолью, облегчение врачебной и сестринской помощи и, как следствие – улучшение качества жизни больного [2].

Продолжительность жизни этой категории больных ограничена. Разработка новых способов локального воздействия на патологический очаг, улучшающих качество жизни в короткие сроки, несомненно, актуальна.

Целью вышеизложенного исследования является улучшение качества жизни больных со злокачественными новообразованиями, имеющих остеолитические метастазы, за счет локального воздействия бисфосфонатами.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 11 больных с литическими метастазами в кости, из них 10 женщин и 1 мужчина. Средний возраст больных составил 48 лет (от 34 до 62 лет). Распределение очагов поражения в костях в зависимости от морфологической формы опухолей представлено в таблице № 1.

Таблица 1

Распределение очагов поражения в костях в зависимости от морфологической формы опухолей

Морфологический тип опухоли	Позвоночник		Длинные кости		Кости таза	
	кол. пациентов	%	кол. пациентов	%	кол. пациентов	%
Рак молочной железы	2	18,2 %	3	27,3 %	2	18,2 %
Рак мочевого пузыря	1	9,1 %	1	9,1 %		
Аденокарцинома ЖКТ			1	9,1 %	1	9,1 %
Всего	3	27,3 %	5	45,5 %	3	27,3 %

Всем пациентам выполнялись оперативные вмешательства, направленные на стабилизацию поражённого костного сегмента (интрамедуллярный остеосинтез, остеопластика, вертебропластика), в сочетании с локальным воздействием золедроновой кислоты по разработанной методике.

Предлагаемый способ при интрамедуллярном остеосинтезе осуществляли следующим образом: операцию выполняли в общей операционной, под наркозом по общепринятым методикам. Использовали блокируемые штифты. Соответственно, оперируемому сегменту подбирали штифт необходимой длины и диаметра. После установки штифта, при помощи навигационной системы направляющих выполняли его блокирование винтами необходимой длины. Затем изготавливали композицию. В асептических условиях 4 мг сухого концентрата

золедроновой кислоты разводили в 1 мл воды для инъекций, полученный раствор смешивали с 2 г гранул коллапана-Г и инкубировали при комнатной температуре до полного впитывания гранулами раствора бисфосфоната. Далее гранулы укладывали в очаг деструкции. Затем мягкие ткани послойно ушиваются с соблюдением принципа "футлярности".

Способ локального применения бисфосфонатов при остео- и вертебропластике выполняли следующим образом: операцию выполняли в кабинете компьютерной томографии (КТ) под местной анестезией sol.lidocaini 2 % с седацией sol. promedoli 2 %- 2ml и sol. relanii 0,5 % – 2 ml внутримышечно. После трёхкратной обработки производили разрез кожи 0,5 см для проведения трепана. Под КТ-контролем пунктировали очаг литической деструкции. Стиллет извлекали. При помощи шприца осуществляли аспирацию содержимого очага с целью верификации. После получения верификации процесса изготавливали композицию для имплантации. В асептических условиях сухой концентрат 4 мг золедроновой кислоты разводили в 1 мл воды для инъекций и смешивали с 2 мл геля коллапап-Г в шприце объёмом 5 мл и через трепан вводили в очаг деструкции. Далее под КТ-контролем полость очага деструкции заполнялась костным цементом на 50–70 %. Трепан извлекали. На кожу накладывали 1 узловый шов.

Всем больным осуществлялось комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, ЭКГ, лучевые методы диагностики (рентгенография, спиральная рентгеновская компьютерная томография), остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография.

Для стандартизации клинической картины у разных больных, облегчения анализа использовались шкалы, позволяющей достаточно точно и в полной мере характеризовать динамику общего состояния пациента и уровень болевого синдрома: оценка уровня амбулаторной активности и качества жизни по шкале Karnofski, шкала оценки болевого синдрома по Watkins, а также визуальная аналоговая шкала боли.

Результаты исследования

В послеоперационном периоде осложнения наблюдались у одной пациентки. У пациентки К. 34 лет после вертебропластики L3 позвонка по поводу метастатического поражения (рак молочной железы), диагностирована интерпозиция костного цемента в область корешков, не вызывающая их компрессии. После манипуляции у пациентки отмечен двусторонний парез четырёхглавой мышцы бедра, снижение коленных рефлексов, что, по всей видимости, было обусловлено реакцией корешков на полимеризацию введённого полиметилметакрилата и не связано с воздействием золедроновой кислоты. На фоне консервативной терапии эти

симптомы были полностью купированы. При этом болевой синдром, достигавший 10 баллов по визуальной аналоговой шкале и 4 баллов по шкале Watkins до операции, после вертебропластики составил 1 балл по визуальной аналоговой шкале и 2 балла по шкале Watkins. Через пять дней больная выписана в удовлетворительном состоянии. При повторном осмотре через месяц неврологической симптоматики, а также усиления болевого синдрома не выявлено.

Побочные эффекты золедроновой кислоты мы наблюдали у одного пациента, заключающиеся в развитии гриппоподобного синдрома, включающего лихорадку, озноб, общую слабость. Указанные симптомы были купированы внутривенной инфузией парацетамол-содержащего препарата. Однако следует отметить, что предыдущие 3 внутривенных введения золедроновой кислоты, со слов пациента, сопровождались гораздо более выраженным развитием побочных эффектов препарата, сохраняющимся в течение суток.

Рецидив болевого синдрома мы наблюдали у одного пациента с метастатическим поражением седалищной кости (рак прямой кишки). Болевой синдром возобновился через 3 недели после операции. При комплексном обследовании пациента выявлена выраженная прогрессия метастатических очагов, включая висцеральные метастазы.

Сроки наблюдения всех больных составили от 3 до 6 месяцев. Позднее рецидивов мы не выявляли.

Срок пребывания пациентов в стационаре составил от 3 до 14 суток и соответствовал объёму ортопедического пособия.

В ходе нашего исследования у всех пациентов наблюдался клинический эффект от проведённого лечения. Динамика изменения уровня качества жизни после проведенного лечения по шкале Karnofski представлена в таблице №2

Таблица 2

Динамика изменения уровня качества жизни по шкале Karnofski

Описание	Баллы	До операции		После операции	
		кол. пациентов	%	кол. пациентов	%
Практически здоров	100	0	0	2	18,2 %
Минимальные симптомы	90	0	0	4	36,4 %
Нормальная активность, четкие симптомы	80	3	27,3 %	1	9,1 %
Ухаживает за собой, не может работать	70	1	9,1 %	2	18,2 %
Не требует постоянной помощи	60	1	9,1 %	2	18,2 %
Нуждается в посторонней	50	4	36,4 %	0	0

помощи					
Глубокая инвалидность	≤ 40	2	18,2 %	0	0
Всего		11	100 %	11	100 %

Динамика болевого синдрома после проведенного лечения по шкалеWatkins представлена в таблице № 3.

Таблица 3

Динамика болевого синдрома по шкале Watkins

Баллы	До операции		После операции	
	кол. пациентов	%	кол.пациентов	%
0	0	0	3	27,3 %
1	0	0	7	63,6 %
2	2	18,2 %	1	9,1 %
3	6	54,5 %	0	0
4	3	27,3 %	0	0
Всего	11	100 %	11	100 %

Динамика изменения болевого синдрома после проведенного лечения по визуальной аналоговой шкале представлена в таблице № 4.

Таблица 4

Динамика изменения болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале

Баллы	До операции		После операции	
	кол. пациентов	%	кол. пациентов	%
0–2	0	0	9	81,8 %
3–4	2	18,2 %	1	9,1 %
5–6	2	18,2 %	1	9,1%
7–8	3	27,3 %	0	0
9–10	4	36,4 %	0	0
Всего	11	100 %	11	100 %

Таким образом, локальное воздействие бисфосфонатов в сочетании со стабилизацией поражённого костного сегмента – метод лечения, позволяющий в короткие сроки снизить, либо купировать болевой синдром, а также стабилизировать поражённый костный сегмент и тем самым улучшить качество жизни пациентов с остеолитическими метастазами.

Локальное воздействие бисфосфонатов по разработанной нами методике не удлиняет и не усложняет в значительной степени выполнение ортопедического пособия больным с остеолитическими метастазами.

Применение нашей методики не увеличивает количество койко-дней, проведенных больным в условиях медицинского стационара.

Местное воздействие золедроновой кислоты на метастатический очаг, по разработанной нами методике, при проведении интрамедуллярного остеосинтеза, а также чрескожной остео- и вертебропластики не увеличивает число послеоперационных осложнений.

Подведение золедроновой кислоты непосредственно к точке приложения, то есть в очаг деструкции снижает выраженность либо предотвращает возникновение побочных эффектов препарата.

Список литературы

1. Алиев М. Д., Тепляков В. В., Каллистов В. Е., Валиев А. К., Карпенко В. Ю., Трапезников Н. Н. // Практическая онкология: избранные лекции. – 2004. – С. 738-748.
2. Бухаров А. В. Малоинвазивные методы в лечении пациентов с опухолевым поражением костей: диссертация ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 4.
3. Валиев А. К., Мусаев Э. Р., Сушенцов Е. А., Тепляков В. В., Алиев М. Д. Вертебропластика в лечении болевого синдрома у больных с поражением позвоночника // Вместе против рака – 2007. – С. 6–9.
4. Валиев А. К., Карпенко В. Ю., Сетдинов Р. А., Воронина И. Ю., Тепляков В. В. Применение малоинвазивных методов диагностики и лечения у больных с опухолевым поражением позвоночника // Вопросы онкологии. – Т. 51. – 2005. – С. 382-385.
5. Возный Э. К. Применение бисфосфонатов в клинической практике // Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей: материалы второй ежегодной Российской конференции. – М., 1998. – С.12-15.
6. Жабина А. С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости // Практическая онкология. – Т. 12. – № 3. – 2011. – С. 124-131.
7. Маланин Д. А., Черезов Л. Л. Первичные опухоли костей и костные метастазы. Диагностика и принципы лечения: учебное пособие / Волгоградский Государственный медицинский университет. – Волгоград, 2007. – 4 с.
8. Торгашин А. Н. Воздействие бисфосфонатов и морфогенетических белков на костную ткань при их локальном применении: диссертация ... канд. мед. наук. – М., 2012. – С. 19.
9. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Онкология: учеб. для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Рецензенты:

Каймакчи Олег Юрьевич, доктор медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения биотерапии онкологических заболеваний, Институт аридных зон ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону.