

*В.Н. Бурдыгин, С.С. Родионова,
А.Ф. Колондаев*

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПЕДЖЕТА

Центральный институт травматологии и ортопедии
им. Н.Н. Приорова, Москва

Рассматриваются результаты консервативного лечения 96 пациентов с болезнью Педжета отечественными препаратами кальцитрином и ксидифоном, влияющими на метаболизм костной ткани. У большинства больных достигнуты положительные сдвиги в клинической, рентгенологической и биохимической картине заболевания, что позволяет рекомендовать использование обоих препаратов для лечения болезни Педжета. Сравнительная оценка преимуществ и недостатков кальцитрина и ксидифона показала более высокую эффективность ксидифона. Отмечено, что в некоторых случаях даже на фоне выраженных положительных сдвигов возможно развитие и прогрессирование осложнений заболевания. Это диктует необходимость постоянного наблюдения за больными.

Болезнь Педжета — заболевание костей скелета, впервые описанное и выделенное в отдельную нозологическую форму J. Paget в 1876 г. Своеобразной патогенетической основой болезни является ускоренный «оборот» костной ткани, заключающийся в резкой активизации остеокластической резорбции и усиленном костеобразовании в патологических очагах. Патологическое ускоренное remodelирование ведет к нарушению архитектоники костной ткани, кости утолщаются, развивается их деформация. Нарушение оси длинных костей, снижение прочности костной ткани, усиленное кровоснабжение в очагах поражения обуславливают ряд осложнений: деформирующий артроз, патологические переломы, неврологическую симптоматику. Частота развития вторичных опухолей повышена при болезни Педжета по сравнению с соответствующими возрастными группами в 30 раз [8]. Заболевание может иметь монооссальный и полиоссальный характер, однако никогда не поражается весь скелет. Чаще всего страдают кости таза, крестец, бедренные и большеберцовые кости, поясничный и грудной отделы позвоночника, череп. Важной клинической особенностью болезни Педжета является скрытое на начальных этапах течение. В результате во многих случаях в клинической картине преобладают симптомы уже развившихся осложнений [7]. Проблемами успешного консерватив-

ного лечения данного заболевания являлись и продолжают в значительной мере оставаться ранняя и полноценная диагностика, требующая применения современных методов обследования, и использование эффективных лекарственных препаратов, обладающих минимальным побочным действием.

В последние десятилетия предпринимались многочисленные попытки консервативного лечения таких больных с помощью самых разных лекарств, направленные на подавление патологической остеокластической резорбции в очагах заболевания. Использовались цитостатики (митрамицин, актиномицин D, колхицин), глюкокортикоиды, салицилаты, глюкоагон, препараты фтора, галлия и др. Однако все они оказались либо малоэффективны, либо обладали выраженным побочным действием. С начала 70-х годов в широкую клиническую практику вошли лишь тирокальцитонин (ТКТ) в различных лекарственных формах и бисфосфонаты. Разнообразным аспектам применения их при болезни Педжета посвящено большое количество работ в зарубежной и гораздо меньше — в отечественной литературе [1, 2, 4—6]. Несмотря на достигнутые за последние 20 лет определенные успехи в консервативном лечении таких больных, остается множество нерешенных проблем, что делает актуальным продолжение исследований в этой области [3].

М а т е р и а л и м е т о д ы. В отделении костной патологии взрослых ЦИТО с 1971 по 1993 г. обследовались и лечились 96 пациентов с болезнью Педжета. Число мужчин и женщин было равным (по данным литературы, несколько чаще заболевают мужчины). Лишь в 35% случаев выявлено поражение 1 кости, чаще были поражены 2—5 костей, иногда 14 и более. Патологические изменения захватывали главным образом кости таза, бедренные и большеберцовые кости, поясничный и грудной отделы позвоночника, крестец, реже — другие отделы скелета. В возрасте 30 лет и ранее заболевание проявилось у 10 (10,4%) человек, хотя болезнь Педжета считается характерной для зрелого и пожилого возраста. Юношеская форма (начало в возрасте 11 лет) отмечена у 1 больного. Атипичный остеопоротический вариант болезни Педжета наблюдался у 3 больных. Срок от появления первых симптомов заболевания до установления правильного диагноза составлял в среднем 4,5 года, а у нескольких больных превысил 20 лет.

Большинство больных (51) получали отечественный препарат ТКТ — кальцитрин в

дозах от 5 до 90 ЕД в день внутримышечно или подкожно курсами по 4 нед. Как правило, курсы повторяли 1—2 раза в год на протяжении от 1 года до 10 лет, в том числе в амбулаторных условиях. Одновременно больные принимали глюконат кальция в таблетках с целью предотвращения развития гипокальциемии. 3 человека получали перорально таблетированный препарат ТКТ.

С 1988 г. в отделении для лечения болезни Педжета используется отечественный бисфосфонат (1-гидроксиэтилиден-1, 1-бисфосфонат Na, K-соль) — ксидифон. К настоящему времени 2% раствором данного препарата лечено 28 человек, из них длительно, в дозах более 10 мг на 1 кг массы тела — 20. Сведений об общепринятых режимах назначения этого препарата и оптимальной дозе его в литературе нет. Мы применяли различные схемы терапии. 17 больных получали ксидифон непрерывно в течение 6—12 мес по 10—20 мг/кг, остальные — курсами по 2—3 мес с месячными перерывами в дозе 10—30 мг/кг в зависимости от клинического эффекта. У большинства пациентов отмечено выраженное снижение уровня кальция крови, что потребовало дополнительного назначения не только глюконата кальция, но и оксидевита (чаще по 0,5 мкг в день). Эффективность терапии оценивали на основании клинического, рентгенологического, биохимического обследования больных в динамике. Сцинтиграфическое обследование с ^{99m}Tc — бисфосфонатом и технефором проводили у 18 человек на фоне приема ксидифона. Дополнительно применяли термографию, доплерографию, реовазографию, полярографию. В последнее время начали использовать компьютерную томографию и фотонную абсорбционную денситометрию.

Результаты. Кальцитрин в большинстве случаев переносился больными хорошо, не давая выраженных побочных эффектов. Лишь у 3 больных большие дозы препарата (более 20 ЕД) вызвали головные боли, повышение артериального давления, сильное чувство жара в лице, что заставило снизить дозу или временно отказаться от лечения. У 31 (60,8%) пациента в ходе или непосредственно после терапии констатируется заметное клиническое улучшение, заключавшееся в уменьшении болевого синдрома, повышении двигательной активности, уменьшении или исчезновении локальной болезненности. Положительные сдвиги сохранялись и по окончании курса лечения, иногда до 6 мес, что не позволяет

связать их только с морфиноподобным обезболивающим действием ТКТ. Биохимическое улучшение, заключающееся в снижении показателей, отражающих интенсивность костного метаболизма: щелочной фосфатазы сыворотки крови и гидроксипролина суточной мочи, — отмечено у 20 (46,5%) человек. При применении ТКТ по 20 ЕД и более во всех случаях наступало заметное клиническое улучшение, а сдвиги биохимических показателей были более определенными и стабильными.

В ходе лечения ксидифоном не отмечено каких-либо побочных эффектов. К достоинствам препарата относится также простота перорального способа приема. Клиническое и субъективное улучшение, как правило, уже в ходе первого курса лечения констатируется у 16 (80%) пациентов. Выраженное снижение (в 2—15 раз) показателей щелочной фосфатазы крови и гидроксипролина суточной мочи зарегистрировано у всех больных, кроме одного, страдавшего монооссальной формой заболевания, у которого исходные показатели были в пределах нормы. Полная нормализация этих биохимических показателей произошла у 9 (47%) человек и сохранялась в сроки от 3 мес до 2 лет. Кроме того, во всех случаях прерывания лечения ксидифоном по тем или иным причинам продолжалась клиническая и биохимическая ремиссия заболевания сроком от 3 мес до 1 года и более, что является важным достоинством всех бисфосфонатов. Рентгенологическое улучшение, заключавшееся в некотором увеличении плотности костной ткани через 6—12 мес от начала лечения, определялось у 7 больных.

Данные радионуклидного обследования в целом отражали биохимические сдвиги, однако не приходится говорить об их параллелизме. Так, несмотря на нормализацию биохимических показателей и выраженное клиническое улучшение в течение длительного периода (1 год и более), полная нормализация сцинтиграфической картины произошла лишь у 1 пациента. Это свидетельствовало о сохранении патологического ремоделирования в пораженной костной ткани (относительный коэффициент накопления радиофармпрепарата достигал 6 и даже 10), что послужило основанием для продолжения приема препаратов больными.

Обсуждение. Лечение болезни Педжета с использованием кальцитрина и ксидифона позволяет добиться улучшения субъективных и объективных показателей у большей

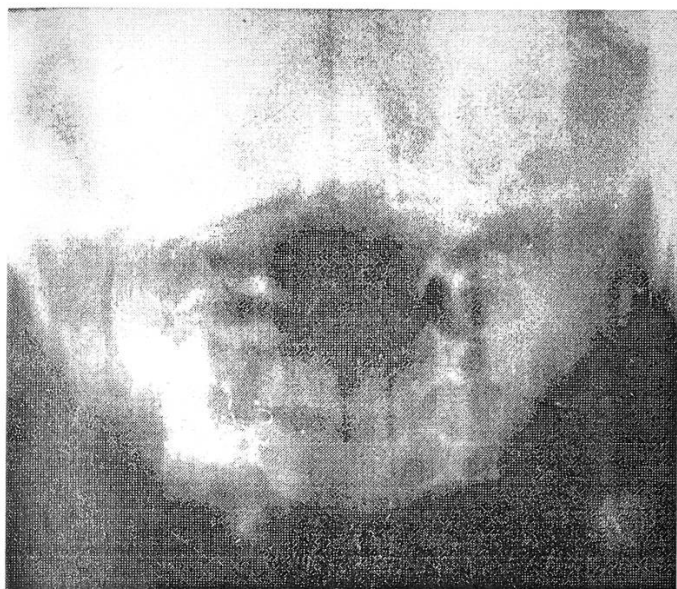


Рис. 1.

Рис. 1. Зонограмма верхнешейного отдела позвоночника больного с застарелым ротационным подвывихом атланта: определяются асимметричное положение зубовидного отростка, несовпадение суставных поверхностей боковых атлantoаксиальных суставов.

Рис. 2. Коронарная компьютерная томограмма ребенка с дисплазией верхнешейного отдела позвоночника: видны асимметричное положение зубовидного отростка в сочетании с его наклоном, ориентация суставных щелей боковых атлantoокипитальных и атлantoаксиальных суставов под разными углами.

Рис. 3. Коронарная компьютерная томограмма больной с аномалией развития верхнешейного отдела позвоночника: видны сращение атланта с мышелками затылочной кости, деформация зубовидного отростка, неправильная форма боковых масс атланта, разный уровень расположения боковых атлantoаксиальных суставов.

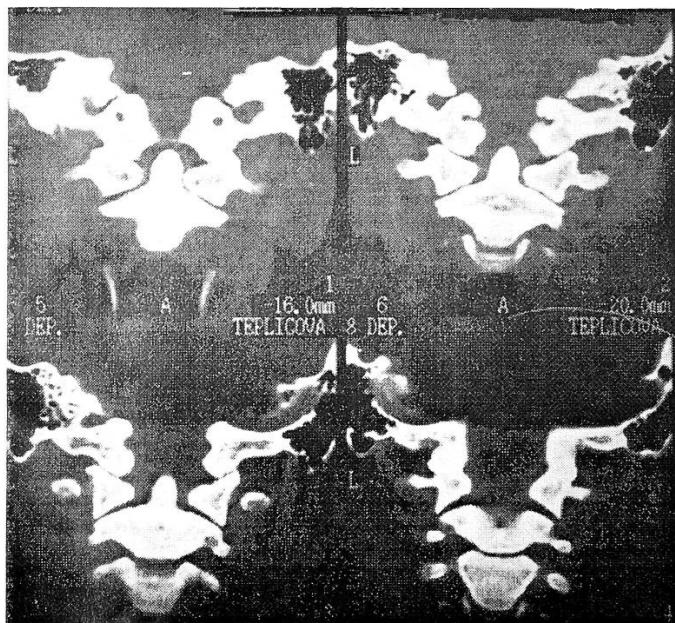


Рис. 2.

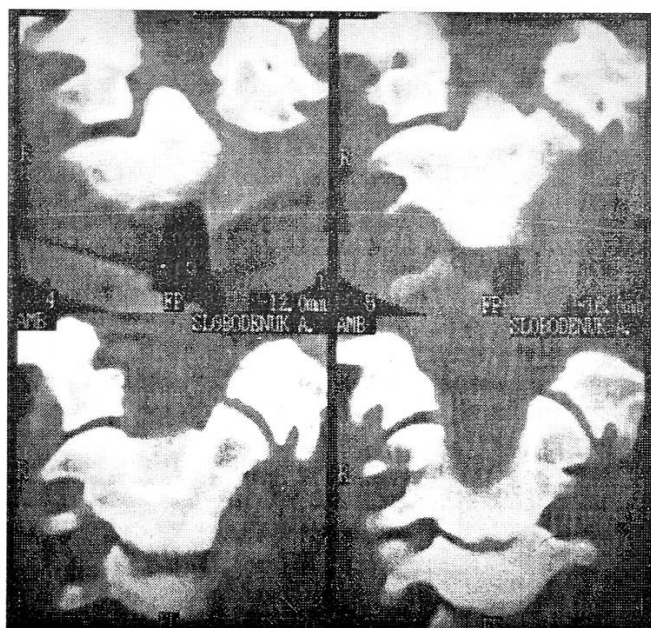


Рис. 3.

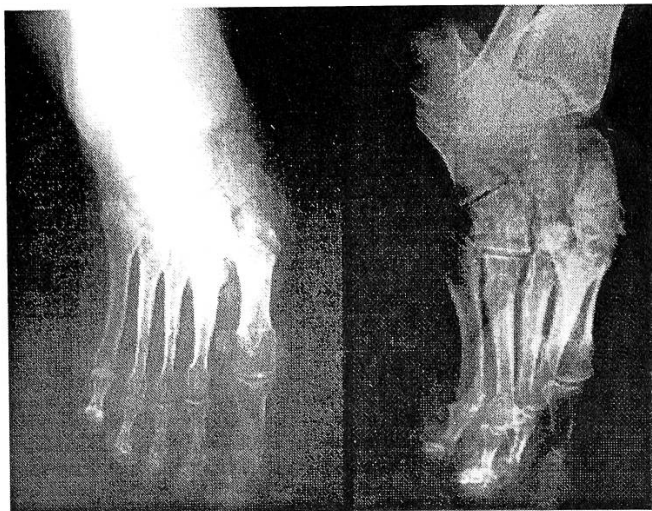


Рис. 1. Рентгенограммы больной П. до операции в прямой и боковой проекции. Виден застарелый дивергирующий переломовывих в суставе Лисфранка.

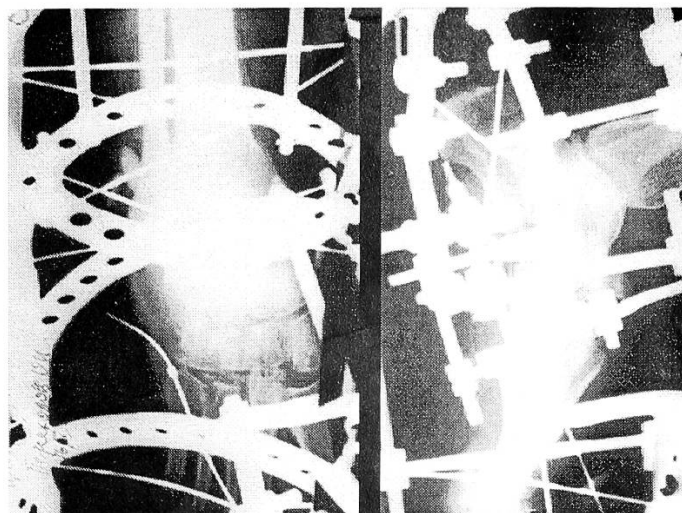


Рис. 2. В аппарате Илизарова после первого этапа лечения.

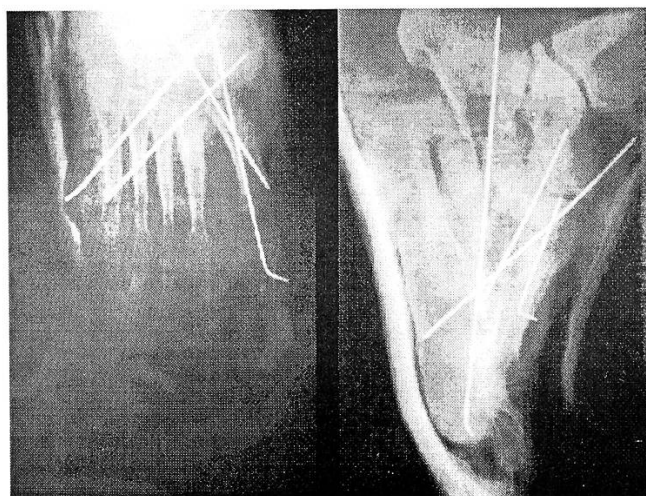


Рис. 3. После второго этапа лечения. Видны металлические спицы, проведенные трансартикулярно через передний и средний отделы стопы.

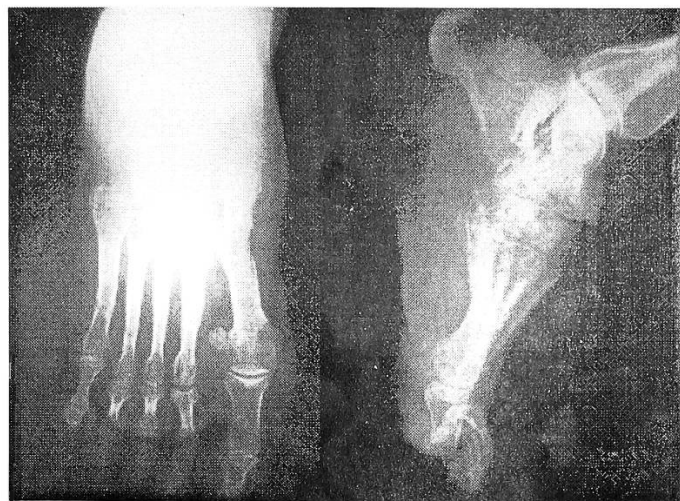


Рис. 4. Через 1 год после операции.

части больных, повышения их работоспособности, снижения уровня инвалидности и повышения социальной адаптации. Однако применение кальцитрина в небольших дозах (5 ЕД) не приводило к существенному улучшению биохимических показателей у многих пациентов. Ни в одном случае не удалось добиться полной нормализации биохимических показателей даже при назначении более высоких доз, а после завершения курса лечения эти параметры быстро возвращались к исходному уровню. Не отмечено также существенных положительных сдвигов в рентгенологической картине болезни. При назначении высоких доз ТКТ возможны выраженные побочные эффекты, наблюдавшиеся у 3 больных. В ходе терапии отмечены развитие и прогрессирование таких осложнений, как деформации нагружаемых отделов скелета (в 11 случаях), деформирующий артроз (в 9), у 1 больной произошел патологический перелом бедренной кости. Кроме того, следует отметить неудобство длительного и частого применения инъекционных лекарственных форм, к которым относится кальцитрин. В литературе приводятся данные о кальцийурическом действии ТКТ [4].

Применение ксидифона наряду со значительным улучшением у большинства больных субъективного состояния и клинической картины, проявляющимся, как правило, через 1—2 мес от начала лечения, сопровождается более выраженным и стойким улучшением биохимических показателей. Удается достичь полной нормализации их примерно у половины больных (что соответствует данным зарубежных авторов, использующих аналогичные зарубежные препараты). Наиболее ранним биохимическим ответом на проводимое лечение служит понижение уровня гидроксипролина суточной мочи. Оно начинается уже через 1—2 нед, поэтому данный показатель можно использовать для ранней оценки эффективности назначенной дозы препарата. Уровень щелочной фосфатазы, отражающий остеобластическую активность костной ткани, начинает реагировать на лечение не ранее 3—4-й недели.

Зарубежные авторы обсуждают целесообразность продолжения лечения бисфосфонатами после нормализации уровня гидроксипролина мочи и щелочной фосфатазы крови, основываясь на возможности достижения длительной биохимической ремиссии у части больных. По нашим данным, у 5 из 6 таких больных нормализация биохимической картины сопровождалась все еще очень высокой интен-

сивностью ремоделирования костной ткани на протяжении от 6 мес до 2 лет, о чем свидетельствовали результаты скинтиграфии. Таким образом, сохраняется высокий риск дальнейшего развития патологического процесса в костной ткани, вынуждающий продолжать лечение ксидифоном на фоне нормальных биохимических показателей, по крайней мере до нормализации данных радионуклидного обследования.

Улучшение рентгенологической картины пораженных отделов скелета на фоне лечения ксидифоном, заключающееся в некотором увеличении плотности костной ткани, происходит довольно медленно, на протяжении многих месяцев, и не приводит к выраженному изменению ее патологической структуры. В результате сохраняется повышенная вероятность возникновения патологических переломов и прогрессирования деформаций нагружаемых отделов скелета. Так, отмечены прогрессирование резко выраженной деформации костей голени у 2 больных, патологический перелом бедренной кости у 1, сохранение резко выраженного болевого синдрома на фоне наличия остеолитического очага в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости у 1, что заставило прибегнуть к оперативному лечению этих пациентов.

Четкой зависимости между атипичным течением заболевания (остеопоротический вариант, юношеская форма заболевания) и достигнутыми в ходе лечения биохимическими сдвигами не выявлено, однако в целом клиническое течение таких форм более тяжелое и ведет к развитию более выраженных осложнений.

Полученные нами результаты подтверждают необходимость продолжения исследований в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаба Т.Я., Зацепин С.Т. и др. //Ортопед. травматол. — 1979. — N 5. — С. 46—51.
2. Altman R. //Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 79, N 5. — P. 583—590.
3. Cantrill J. //Clin. Endocr. — 1990. — Vol. 32, N 4. — P. 507—518.
4. De Deuxchaisnes C.N. //Clin. Orthop. — 1987. — N 217— P. 56—71.
5. De Rose J. //Amer. J. Med. — 1974. Vol. 56, N 6. — P. 858—866.
6. Guncaga J. //Horm. metab. Res. — 1974. — Vol. 6, N 1. — P. 62—69.
7. Krane S. //Clin. Orthop. — 1977. — N 127. — P. 27—36.
8. Price C. //J. Bone Jt Surg. — 1962. — Vol. 44B, N 2. — P. 366—376.

V.N. Burdygin, S.S. Rodionova, A.F. Kolondayev

The paper deals with results of conservative treatment of 96 patients with Paget's disease with the national drugs, such as calcitrin and xidiphone which affect osseous metabolism. Positive results were achieved in the clinical, X-ray, biochemical pattern of the disease in most patients. This makes it possible to recommend the drugs for treatment. The advantages and disadvantages of the agents are determined. The efficiency of xidiphone therapy is regarded to be the most beneficial. It is suggested that complications may develop and progress in some cases even when there are marked positive shifts, which dictates the necessity of continuous monitoring of patients.

© Коллектив авторов, 1994

С.Т. Ветрилэ, С.В. Колесов, А.К. Морозов

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЗОНОГРАФИИ И КОРОНАРНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПОВРЕЖДЕНИЯХ ВЕРХНЕШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

На основании обследования 48 больных проанализированы диагностические возможности коронарной компьютерной томографии (23 больных) и зонографии (25). Зонография в основном показана при ограниченной подвижности шейного отдела позвоночника. Для коронарной компьютерной томографии необходима достаточная подвижность шейного отдела. Этот метод обладает большой разрешающей способностью и позволяет диагностировать отклонения от нормы, не выявляемые при обычном рентгенологическом обследовании. Зонография и коронарная компьютерная томография существенно расширяют возможности диагностики при различных повреждениях и заболеваниях верхнешейного отдела позвоночника.

Верхнешейный отдел позвоночника, или краниовертебральный сегмент, относится к наиболее труднодоступным для исследования участкам человеческого тела, что в сочетании со сложностью анатомического строения данной области создает много проблем для диагностики его повреждений и заболеваний.

Наиболее часто для исследования этой области рентгенологи прибегают к снимку через открытый рот, а также к рентгенографии шейного отдела позвоночника в боковой проекции [1, 2]. Однако этого недостаточно для полноценной диагностики [4—6].

По нашим данным, у 1/3 больных снимок

через рот не получается из-за наложения тени затылочной кости. Кроме того, даже на хорошо выполненном снимке часто не видны атлантоокипитальные суставы, в ряде случаев части лицевого скелета наслаиваются на боковые атлантоаксиальные суставы, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику. Помимо этого, при болях или резком вынужденном положении головы рентгенографию через открытый рот вообще невозможно выполнить [1, 3]. Рентгенография шейного отдела в боковой проекции также недостаточна для правильной и всесторонней диагностики.

Все вышесказанное делает необходимым применение дополнительных методов обследования. К ним относятся зонография и коронарная компьютерная томография.

Мы обследовали 48 больных с различной патологией верхнешейного отдела позвоночника в возрасте от 6 лет до 61 года. 25 больным проведена зонография краниовертебрального сегмента, 23 — коронарная компьютерная томография. У 10 больных был перелом зубовидного отростка аксиса, у 6 — застарелые ротационные подвывихи атланта, у 2 — аномалии развития верхнешейного отдела позвоночника, у 28 — различные виды дисплазии краниовертебрального сегмента, у 2 — ревматоидное поражение данного отдела.

Зонографию верхнешейного отдела позвоночника производили во фронтальной и сагиттальной плоскости. Ориентиром для выполнения точного среза в сагиттальной плоскости служил остистый отросток С2, а во фронтальной — наружный слуховой проход. Зонографию применяли в основном для диагностики степени консолидации переломов зубовидного отростка, застарелых ротационных подвывихов, при резком вынужденном положении головы и ограничении движений в шейном отделе позвоночника, а также при ревматоидном поражении краниовертебрального сегмента.

К положительным сторонам этого метода следует отнести малую площадь облучения, возможность проведения исследования при резком вынужденном положении головы и ограничении движений в шейном отделе позвоночника, а также при фиксации шейного отдела в гало-аппарате. Однако в ряде случаев сложно добиться достаточной четкости изображения, что затрудняет диагностику.

Зонография верхнешейного отдела позвоночника дает возможность у больных с консолидирующимися переломами зубовидного отростка в более ранние сроки обнаруживать