



## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.718.41-002.4+616.832-004-06

**З.А. ГОНЧАРОВА, В.А. МЕГЕРЯН**

Ростовский государственный медицинский университет, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

## Асептический некроз головки бедренной кости у больных рассеянным склерозом — редкое осложнение терапии глюкокортикостероидами

**Гончарова Зоя Александровна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, тел.: (863) 263-12-40, +7-928-100-3-444; e-mail: centrms@mail.ru

**Мегерян Виктор Александрович** — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, тел. +7-961-270-89-52, e-mail: udav110@mail.ru

*Одной из самых частых причин развития нетравматического асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) является прием глюкокортикостероидов (ГКС). В статье представлены данные мировой литературы об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, лечении этой патологии. Представлены 2 клинических случая развития АНГБК у больных рассеянным склерозом, получавших терапию пероральными ГКС в течение месяца, в то время как пульс-терапия ГКС, многократно проводившаяся этим больным, не приводила к подобным осложнениям. Самыми частыми факторами риска развития АНГБК были длительный прием метилпреднизолона и cushingoidный габитус.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, асептический некроз головки бедренной кости, глюкокортикоиды.

**Z.A. GONCHAROVA, V.A. MEGERYAN**

Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022

## Aseptic necrosis of femoral head in patients with multiple sclerosis — a rare complication of glucocorticosteroid treatment

**Goncharova Z.A.** — D. Med. Sc., Associate Professor of Nervous Diseases and Neurosurgery Department, tel.: (863) 263-12-40, +7-928-100-3-444; e-mail: centrms@mail.ru

**Megeryan V.A.** — postgraduate student of Nervous Diseases and Neurosurgery Department, tel. +7-961-270-89-52, e-mail: udav110@mail.ru

*Glucocorticosteroid (GCS) use is one of the most common causes of aseptic necrosis of femoral head (ANFH). The article presents the data of world literature on epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical features, diagnostic and treatment of this pathology. 2 cases of ANFH development in patients with multiple sclerosis are presented, treated with oral GCS during one month, while pulse therapy with GCS, which had been repeatedly performed with these patients, did not lead to such complications. The most common risk factors for ANFH development observed in our patients were the prolonged use of methylprednisolone and cushingoid appearance.*

**Key words:** multiple sclerosis, aseptic necrosis of femoral head, glucocorticoids.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой и имеющее в типичных случаях на ранних стадиях рецидивирующе-ремиттирующее течение. Проблема рассеянного склероза имеет огромное медико-социальное значение, т.к. это заболевание относится к числу основных причин инвалидизации среди лиц молодого возраста [1].

Поскольку в патогенезе заболевания, особенно на ранних стадиях, ключевое значение имеет иммунно-опосредованное воспаление, приводящее к демиелинизации, то ведущую роль в лечении обострений заболевания играет терапия глюкокортикостероидами (ГКС). Однако данная терапия может приводить к различным побочным эффектам. К ним относятся: задержка натрия и воды, гипокалиемия, остеопороз, выведение кальция, миопатический синдром, артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, стероидная язва желудка, стероидный ди-



абет, склонность к инфекционным заболеваниям, повышение массы тела, синдром Иценко — Кушинга, супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, психические нарушения [2].

Среди редких, но быстро приводящих к стойкой утрате трудоспособности осложнений терапии ГКС особое значение имеет асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК). Большое значение также имеет отсутствие своевременной диагностики патологии: в большинстве случаев пациенты лечатся по поводу «поясничного остеохондроза», «радикулита» или «ишиаса», «артроза» коленного сустава. Каждому третьему больному диагноз не выставляется вовсе [3].

Самыми частыми причинами нетравматического АНГБК являются применение глюкокортикостероидов и алкоголизм — они составляют 90% всех случаев этой патологии [4]. В США АНГБК, связанный с приемом ГКС, является причиной операции протезирования тазобедренных суставов в 10% случаев. Самыми частыми причинами назначения ГКС, приводящая к развитию заболевания, являются системная красная волчанка и состояние после пересадки почки. [5]. Механизм развития АНГБК до конца не изучен. Считается, что в основе этого процесса лежат гипертрофия жировых клеток, жировая эмболия, внутрисосудистая гиперкоагуляция, апоптоз остеоцитов, что в итоге сводится к нарушению кровообращения в сосудах кости и костного мозга и приводит к ишемическому некрозу тканей кости с последующей механической несостоятельностью и коллапсом кости.

Гипертрофия жировых клеток и жировая эмболия были установлены в эксперименте на кроликах, получавших высокие дозы ГКС [6], вследствие чего наблюдалась облитерация сосудов субхондрального слоя головки бедренной кости. Подобные наблюдения отмечались и при добавлении дексаметазона к культуре ткани кости. Гипертрофия жировых клеток в условиях ограниченного пространства внутри головки бедренной кости является причиной нарушения венозного оттока («синдром отека костного мозга»), что приводит к ее асептическому некрозу. С другой стороны, накопление жира в субхондральных сосудах и синусоидах приводит к гиперкоагуляции, к их облитерации и, в итоге, приводит к асептическому некрозу. Другим патогенетическим механизмом развития АНГБК является остеопороз [7, 8].

Типичными симптомами АНГБК являются боль, которая обычно незначительно выражена на ранних стадиях и значительно усиливается при физической активности и поднятии тяжестей. Наиболее доступным и недорогим методом верификации диагноза АНГБК является рентгенография. К рентгенологическим проявлениям относятся: полулуния, представляющие собой субхондральный коллапс, кистозные и склеротические изменения головки бедренной кости, аномальные контуры головки бедренной кости, коллапс или вторичные дегенеративные изменения. Как бы то ни было, рутинная рентгенография обладает малой чувствительностью на ранних стадиях АНГБК. Более подходящим средством для решения этой задачи является остеосцинтиграфия [9]. На ранних стадиях АНГБК отмечаются повышенные активность остеобластов и показатели кровотока. На более поздних стадиях отмечаются пониженные показатели поглощения радиофармпрепарата в центре некроза и повышенные показатели в тканях, окружающих этот очаг. Как бы то ни было, остеосцинтиграфия является

не самым специфичным методом для диагностики АНГБК. Другими факторами, ограничивающими ее применение, являются: высокая лучевая нагрузка, низкая разрешающая способность и невозможность оценить количественные показатели патологии с прогностической целью. Наиболее чувствительным методом диагностики АНГБК является магнитно-резонансная томография (МРТ). К ранним МРТ-признакам относится изменение сигнала в T1 режиме, что соответствует демаркационной линии, отделяющей нормальную кость от зоны некроза. В T2 режиме в области этой области выделяется другая линия, соответствующая зоне повышенного кровоснабжения в грануляционной ткани. Также этот метод позволяет оценить точную локализацию и протяженность участков асептического некроза.

Согласно классификации Ficat and Arlet [10], выделяют 4 стадии в зависимости от рентгенологических проявлений. На I стадии нет патологических проявлений на рентгенограмме. На II стадии контуры головки бедренной кости остаются в норме, но появляются признаки ремоделирования костной ткани: кистозные изменения и остеосклероз. На III стадии выявляются субхондральный коллапс или уплощение головки бедренной кости. На IV стадии сужается суставная щель и отмечаются вторичные дегенеративные изменения в вертлужной впадине.

Согласно классификации ARCO, выделяют 5 стадий АНГБК. На 0 стадии все данные диагностических методов в норме, проявления выявляются только при гистологическом исследовании. На I стадии остеонекроз наблюдается на сцинтиграфии и на МРТ. Рентгенография не выявляет патологических изменений. На II стадии при рентгенографии выявляют: неровные края головки бедренной кости, остеосклероз, кистозные изменения или остепения, но без проявлений коллапса кости на сцинтиграфии. На III стадии отмечается наличие полулуний, что говорит о том, что субхондральная пластинка отграничена от некротически пораженной губчатой кости, которые обнаруживаются как на МРТ, так и на сцинтиграфии. IV стадия характеризуется разрушением сустава с вторичными явлениями артрита.

В ряде исследований [11, 12] показано, что от 70 до 90% больных с системной красной волчанкой, получающие системную терапию ГКС, страдают от асептического некроза 1-2 суставов, причем чаще всего поражаются тазобедренные и коленные суставы.

Данные мировой литературы о связи между дозами, длительностью терапии ГКС и частотой развития АНГБК отмечают, что асептическим некрозом головок бедренных костей страдают чаще всего больные, получающие длительные курсы терапии ГКС. Однако в ряде исследований было показано, что в группе риска находятся и больные, получающие курсы пульс-терапии ГКС. Это имеет большое значение, т.к. большая часть больных РС получает курсы пульс-терапии, а не длительные пероральные курсы [13]. Оно и соавт. показали, что терапия таблетированными формами преднизолона в дозировке от 30 мг в день в течение 1 мес. и более является самостоятельным фактором риска развития АНГБК [14]. В некоторых исследованиях выделены факторы риска развития асептического некроза головки бедренной кости на фоне терапии ГКС [15]. К ним относятся:



применение метилпреднизолона, кушингоидный габитус, дозировка  $\geq 40$  мг/сут в течение первого месяца лечения,  $\geq 12$  г/год в течение первого года лечения, гематурия и протеинурия. Доказано, что асептический некроз может быть отсроченным осложнением.

### Клинические случаи

**Пациентка Д.** больна с ноября 2011 года, когда после перенесенной вирусной инфекции стала отмечать головокружение, шаткость походки, слабость в ногах. В январе 2012 года зарегистрирован второй рецидив — отмечался сходящийся стробизм справа, правосторонний прозопарез, легкий левосторонний гемипарез (альтернирующий синдром Фовиля), находилась на стационарном лечении. МРТ головного мозга от 04.01.12 г. — МРТ-признаки демиелинизирующего заболевания головного мозга. Поставлен диагноз РС. Позже проходила курс пульс-терапии инъекционной формой метилпреднизолона, суммарная доза — 3 г, с положительным эффектом. В августе 2012 года проходила курс стационарного лечения по поводу третьего обострения — пульс-терапия инъекционной формой метилпреднизолона суммарная доза — 3 г, отмечалась положительная динамика. С марта 2013 года получает глатирамера ацетат 20 мг п/к — терапию переносит удовлетворительно. В марте 2013 года отмечалось обострение — снижение остроты зрения, диплопия, шаткость походки, проходила курс стационарного лечения — пульс-терапия инъекционной формой метилпреднизолона, суммарная доза — 4 г, с положительным эффектом. В мае 2013 года после поездки в другую климатическую зону отмечалось обострение — сходящийся страбизм, диплопия при взгляде вправо, назначена терапия метилпреднизолоном внутрь — 5 мг (по 5 таб. через день в течение 2 месяцев) с постепенной отменой через 2 месяца в сентябре 2013 г. На фоне проводимой терапии отмечалась прибавка в массе тела на 12 кг. Объективно: отмечались проявления синдрома Иценко — Кушинга. В начале октября 2013 года больная стала отмечать боль в области левого тазобедренного сустава и левого коленного сустава. Через неделю боли усилились, появились нарушения походки — хромота, появились выраженные затруднения при подъеме из низкого кресла, при подъеме по лестнице, при подъеме из положения лежа. Симптоматика прогрессировала, больная стала передвигаться с посторонней помощью. Обратились к травматологу — ортопеду. Выполнена рентгенография тазобедренного сустава, выявлен АНГБК, угроза импрессионного перелома — что соответствует I стадии заболевания. На компьютерной томографии (КТ) тазобедренного сустава (декабрь 2013 года) выявлено разрежение костной структуры головки бедренных костей. Заключение: КТ — признаки левостороннего коксартроза с явлениями асептического некроза головки бедренной кости и угрозой импрессионного перелома. Проводилась иммобилизация левой нижней конечности, разгрузка левого тазобедренного сустава, назначены препараты кальция. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности болевого синдрома, улучшения функции походки.

**Пациентка Б.** болеет с 2009 года, когда без видимой причины появились слабость и онемение в правых конечностях, головокружение, шаткость походки. Наблюдалась у невролога по месту жительства.

В 2010 году выполнена МРТ головного мозга, выявлены признаки демиелинизирующего заболевания головного мозга, установлен диагноз РС. Проходила курс стационарного лечения в клинике РостГМУ, проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами (суммарная доза — 2,5 г), на фоне терапии отмечался полный регресс симптоматики. В марте 2010 года отмечалось обострение заболевания: отмечалась слабость в левой ноге, головокружение. Проходила курс пульс-терапии ГКС (суммарная доза — 3 г), на фоне проводимой терапии была достигнута стойкая ремиссия. В 2011 году во время беременности у больной отмечалось онемение правой половины лица, которое регрессировало на фоне проведения симптоматической терапии. Летом отмечался рецидив: нарушение зрения на правый глаз, головокружение, шаткость походки. Состояние было расценено как частичная атрофия зрительного нерва правого глаза. Проходила курс стационарного лечения по поводу обострения РС. Проводилась пульс-терапия ГКС с частичным регрессом неврологической симптоматики. Осенью 2012 года отмечалось повторное обострение: пирамидно-мозжечковый синдром. Проводилась симптоматическая терапия с незначительным эффектом. Позже больной была назначена таблетированная форма метилпреднизолона 30 мг через день. Спустя 1 месяц от начала терапии отмечались проявления синдрома Иценко — Кушинга. Метилпреднизолон был постепенно отменен в течение месяца. В конце декабря 2012 — начале января 2013 года больная отмечала боль в левом тазобедренном суставе. Обратилась к участковому терапевту. Выполнена рентгенография левого тазобедренного сустава, не выявившая патологию. Лечилась амбулаторно по месту жительства НПВС — без эффекта. Консультирована ревматологом, выполнено УЗИ тазобедренного сустава, заключение: эхографические признаки начальных дегенеративных изменений гиалинового хряща, одиночной субхондральной эрозии левого тазобедренного сустава. Проводилась терапия хондропротекторами без значительного эффекта. С конца января 2013 года отмечалось обострение РС: периодическая шаткость при ходьбе, ухудшение зрения, по поводу чего проходила курс терапии митоксантроном с положительной динамикой. В апреле 2013 года находилась на стационарном лечении в травматологическом отделении. Выполнена КТ тазобедренных суставов: заключение: КТ — картина асептического некроза головки левой бедренной кости (в стадии импрессии). Был поставлен диагноз: левосторонний коксартроз 2-й ст. по Kellgren — Lawrence, асептический некроз головки левой бедренной кости в стадии кистовидной перестройки. На фоне проводимой терапии: НПВС, противовоспалительные блокады, массаж, ЛФК, ФТЛ, отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома. Позже в мае 2013 года проведен повторный курс терапии митоксантроном, на фоне чего была достигнута стойкая ремиссия РС. В июле 2013 года была проведена операция: малоинвазивная туннелизация шейки и головки левой бедренной кости, остеопластика биоматериалом Pro-Dense. После чего больная проходила курсы реабилитации в стационарных и амбулаторных условиях. На фоне проводимых мероприятий отмечается значительное уменьшение болевого синдрома, однако отмечается выраженная ротационная и приводящая контрактура левого тазобедренного сустава, умеренно выраженное нарушение статодинамической функции.



У обеих больных отмечались 2 из 6 факторов риска развития АНГБК (прием метилпреднизолона, кушингоидный габитус). Возможно, в развитии данного осложнения терапии ГКС значительную роль играет индивидуальная чувствительность к препарату и индивидуальные особенности гормонального статуса (у 1 одной пациентки отмечалось обострение РС во время беременности, что нехарактерно для типичного течения данной патологии). Важно заметить, что данное осложнение у обеих больных наступило на фоне приема таблетированных форм метилпреднизолона, в то время как на фоне пульс-терапии инъекционными формами метилпреднизолона данных побочных эффектов не отмечалось. После обнаружения проявлений синдрома Иценко — Кушинга начала проводиться постепенная отмена ГКС. Своевременная отмена ГКС позволили уменьшить выраженность побочных эффектов этого вида терапии. У больной Б не была своевременно начата адекватная терапия по поводу асептического некроза, что привело к тому, что у больной отмечалась развернутая клиническая картина данной патологии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases // J. Neurol. — 2006. — Vol. 253. — P. 2-8.
2. Харкевич Д.А. Фармакология. — 2006. — С. 464-465.
3. Имамова Г.В., Давлетшина Р.З. Асептический некроз головок тазобедренной кости // Ревматология. Нефрология. Травматология. — 2008 Март. — С. 37-39.
4. Chan K.L. and Mok C.C.\*. Glucocorticoid-Induced Avascular Bone Necrosis: Diagnosis and Management // Open Orthop J. — 2012. — Vol. 6. — P. 449-57.
5. Assouline-Dayan Y. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // Semin Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 32 (2). — P. 94-124.
6. Wang G.J., Sweet D.E., Reger S.I., Thompson R.C. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits // J Bone Joint Surg. Am. — 1977. — Vol. 59. — P. 729-35.
7. Kabata T., Kubo T., Matsumoto T. Apoptotic cell death in steroid induced osteonecrosis: an experimental study in rabbits // J Rheumatol. — 2000. — Vol. 27 (9). — P. 2166-71.
8. Calder J.D et al. Apoptosis — a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head // J Bone Joint Surg Br. — 2004. — Vol. 86 (8). — P. 1209-13.

и сформировалось стойкое нарушение функции тазобедренного сустава. У второй больной ранее начало терапии асептического некроза головки тазобедренной кости позволило предупредить развитие импрессионного перелома, что привело к лучшему прогнозу.

Рекомендации: для лечения обострений рассеянного склероза следует отдавать предпочтение пульс-терапии инъекционными формами метилпреднизолона. В случаях, когда требуется длительный прием таблетированных форм глюкокортикоидов, необходимо тщательное динамическое наблюдение за состоянием пациента врачами различных специальностей с целью ранней диагностики побочных эффектов терапии ГКС. Среди дополнительных методов исследования следует отдавать предпочтение КТ и МРТ тазобедренного сустава. В случаях, когда на фоне пульс-терапии ГКС не достигается значительного эффекта, имеет смысл не переходить на другие схемы применения кортикостероидов, а использовать альтернативные методы купирования обострений рассеянного склероза (плазмаферез, иммуноглобулины, цитостатики).

9. Hayes C.W., Balkissoon A.R. Current concepts in imaging of the pelvis and hip // Orthop Clin North Am. — 1997. — Vol. 28 (4). — P. 617-42.

10. Ficat R.P. Idiopathic bone necrosis of femoral head. Early diagnosis and treatment // J Bone Joint Surg. Br. — 1985. — Vol. 67 (1). — P. 3-9.

11. Jee W.H., Cho S.M. et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus: MR imaging and scintigraphic evaluation // Clin Imaging. — 2004. — Vol. 28 (4). — P. 305-9.
12. Collaborative Osteonecrosis Group. Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study // Clin Orthop Relat Res. — 1999. — Vol. 369. — P. 312-26.

13. Massardo L. et al. High dose intravenous methylprednisolone therap associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus // Lupus. — 1992. — Vol. 1 (6). — P. 401-5.

14. Ono K., Tohjima T., Komazawa T. Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy // Clin Orthop Relat Res. — 1992. — Vol. 277. — P. 89-97.

15. Massardo L. et al. High-dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus // Lupus. — 1992, Dec. — Vol. 1 (6). — P. 401-5.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

## ЧЕРНЫЙ ЧАЙ С БЕРГАМОТОМ УМЕНЬШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ХОЛЕСТЕРИНА НЕ ХУЖЕ СТАТИНОВ

Любителей чая Эрл Грей ожидают хорошие новости. По мнению ученых, этот чай при ежедневном потреблении контролирует развитие болезней сердца, пишет Zee News. Суть в том, что в данном чае помимо самого чая содержится экстракт бергамота, а бергамот, как было доказано, снижает показатели холестерина, тем самым сокращая риски болезней сердца и сосудов. Именно бергамот дает чаю Эрл Грей выделяющийся аромат и вкус. Детальное исследование показало: в экстракте бергамота присутствуют энзимы, известные как гидроксид метилглутарил флавононы.

Эти энзимы способны атаковать белки, связываемые с сердечными недугами. По мнению ученых, добавки с гидроксид метилглутарил флавононами столь же эффективны, что и статины, снижающие концентрацию липопротеина низкой плотности («вредного холестерина»). И в отличие от статинов флавононы не будут вызывать побочных эффектов.

Ранее ученые доказали, что пять чашек чая и более в день — вот решение для тех, кто хочет снизить риск развитой формы рака простаты на треть. Уменьшение вероятности того, что рак дойдет до четвертой фазы, составляет 33%, а что дойдет до второй фазы — 25%.

Позитивный эффект чая связывают с флавоноидами, обладающими противораковыми свойствами. При этом можно смело добавлять в чай молоко, сахар, лимон. Они не снижают эффективности. По подсчетам специалистов, в одной чашке чая содержится 150–200 мг флавоноидов. Это один из самых ценных источников данных соединений.

Источник: Meddaily.ru