

На правах рукописи

ЦЕД

Александр Николаевич

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
КОСТНО-СУСТАВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

14.01.15 – травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук профессор **Дулаев Александр Кайсинович**

Официальные оппоненты:

Брижань Леонид Карлович – доктор медицинских наук профессор, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО России, центр травматологии и ортопедии, начальник

Иванов Павел Анатольевич – доктор медицинских наук, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», научное отделение сочетанной и множественной травмы, заведующий

Грицюк Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук профессор, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, профессор

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Защита состоится **02 июня 2020 года в 11 часов** на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.037.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, дом 8)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России и на сайте <http://dissovet.rniito.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 999.037.02
кандидат медицинских наук



Денисов А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Ежегодно во всем мире количество пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, неизменно увеличивается (Шутов Е.В., 2010; Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2014; Смирнов А.В. с соавт., 2008; Neaf J.G., Wehberg S., 2014). Только за период с 1990 по 2010 г. количество больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) увеличилось в 1,7 раз (с 165 до 284 человек на 1 млн населения) (Земченков А.Ю. с соавт., 2018; Thomas V. et al., 2015). По данным Т. Liyanage с соавторами, опубликованным в 2015 г., более 2,6 млн человек во всем мире получают пожизненный гемодиализ, при этом потребность в выполнении данной процедуры отмечается у 9,7 млн ежегодно. По прогнозам ученых, к 2030 г. количество пациентов, нуждающихся в гемодиализе, увеличится вдвое (Ариф Азиф с соавт., 2015; ERA – EDTA Registry, 2015).

С момента внедрения процедуры программного гемодиализа в клиническую практику в 1960 г. появилась возможность увеличивать продолжительность и качество жизни пациентов с терминальной стадией ХБП. В связи с этим существенно увеличилось количество оперативных вмешательств различных хирургических направлений у данных больных, в том числе и ортопедического профиля. Однако в отечественной и зарубежной литературе встречаются лишь разрозненные публикации, касающиеся результатов травматолого-ортопедических методов лечения костно-суставной патологии у пациентов гемодиализного профиля с небольшими выборками больных (от 9 до 67 случаев первичных артропластик тазобедренного и коленного суставов, до 45 случаев остеосинтеза переломов различных локализаций) (Неверов В.А. с соавт., 2006; Рукин Я.А., Кавалерский Г.М., Мурылев В.Ю., 2016; Fukunishi S. et al., 2009; Li W.C. et al., 2010; Cavanaugh P.K. et al., 2016). В нашей стране, к сожалению, отсутствует информация о проводимых оперативных вмешательствах при костно-суставной патологии у пациентов, получающих гемодиализ. Кроме того, нет данных о частоте и структуре травматизма в разных регионах.

В практических рекомендациях KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) в последней редакции от 2017 года придается особое значение профилактике и снижению костных, биохимических и кардиологических метаболических нарушений у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, а также уменьшению частоты переломов на фоне почечной остеодистрофии, которые влияют на высокие показатели длительности госпитализации и летальности (Beaubrun A.C. et al., 2013; Hansen D. et al. 2016;

Maravic M. et al., 2014; Tentori F. et al., 2014; Danese M.D. et al., 2006; Практические рекомендации KDIGO..., 2011). В связи с этим разрабатываются алгоритмы и различные схемы диагностики минеральных и костных нарушений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Лидирующие позиции среди лабораторных биомаркеров ренальной остеодистрофии принадлежат паратиреоидному гормону и витамину D (Eknoyan G. et al., 2003; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes...*, 2009).

К основным особенностям костно-суставных повреждений у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, можно отнести более высокие показатели травматизма (частота переломов различных локализаций в 5 раз выше по сравнению с больными обычной популяции (Naylor K.L. et al., 2014; Maravic M. et al. 2016; Tentori F. et al., 2014), а также частота смертности вне зависимости от применяемого метода лечения (Tentori F. et al., 2014; Nair S.S. et al., 2013; Maravic M. et al., 2014; Tentori F. et al., 2014).

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала данные о 864 226 случаях летальных исходов (12,2 чел. на 100 тыс. населения) в мире, связанных с ХБП, что соответствует 1,5% всех смертей среди всего населения планеты (World Health Organization, 2016). В работе В.М. Robinson с соавторами (2016) сообщается, что риск 5-летней смертности от сердечно-сосудистых осложнений среди больных, находящихся на ЗПТ, находится в диапазоне от 39% до 60%.

Степень разработанности темы исследования.

До сих пор остается целый ряд нерешенных проблем, связанных с проведением ортопедических оперативных вмешательств у пациентов, получающих программный гемодиализ. В первую очередь это относится к коррекции хронической анемии, а также способов снижения интраоперационных кровотечений, которые встречаются с частотой до 50% (Неверов В.А., Раед С., 2005; Дулаев А.К. с соавт., 2018; Parikh A.M. et al., 2011). Кроме того, у данных пациентов, несмотря на постоянное использование прямых антикоагулянтов во время процедуры гемодиализа, остается достаточно высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, связанных с гипотонией на фоне хронической сердечной недостаточности. Наконец, основной проблемой периоперационного периода является адекватная оценка волемического статуса и коррекция гипергидратации путем проведения адекватной процедуры гемодиализа накануне оперативного вмешательства.

Отсутствие в отечественной и зарубежной литературе единых алгоритмов диагностики и лечения пациентов с патологическими повреждениями и заболеваниями костей и суставов на фоне терминальной стадии почечной недостаточности свидетельствует о неоднозначности подходов к ведению

данных пациентов. При подготовке к оперативному вмешательству все чаще отмечается необходимость в мультидисциплинарном подходе с привлечением специалистов узкого профиля: нефролога, кардиолога, эндокринолога и др., что связано с синдромом хронической полиорганной недостаточности у данной категории пациентов.

Таким образом, проявляемый в настоящее время научный интерес к проблемам диагностики и лечения повреждений костей и суставов у больных на фоне проводимой процедуры гемодиализа, позволил сформулировать цель и задачи представляемого диссертационного исследования.

Цель исследования: разработка и обоснование системы ранней диагностики и лечения патологических повреждений и деформаций костей и суставов у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, особенности и структуру травматизма и патологических изменений костно-суставной системы у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом в Санкт-Петербурге.

2. Оценить состояние и выявить недостатки скрининга костно-суставных изменений у больных с хронической болезнью почек 5д стадии в условиях первичного звена медицинской помощи населению.

3. Разработать рациональный алгоритм предоперационного обследования гемодиализных больных с патологическими повреждениями и деформациями костей и суставов в условиях стационара с учетом множественности факторов риска неудовлетворительного исхода хирургического лечения.

4. Определить ключевые параметры и особенности периоперационного ведения гемодиализных больных с патологическими повреждениями и деформациями костей и суставов в зависимости от характера сопутствующей патологии.

5. Разработать алгоритмы периоперационного кровесбережения, тромбопрофилактики и контроля волемического статуса у пациентов травматолого-ортопедического профиля, находящихся на хроническом гемодиализе.

6. Обосновать эффективность системного и локального воздействия активных форм витамина D₃ на ремоделирование костной ткани при костных дефектах в условиях экспериментальной модели терминальной почечной недостаточности.

7. Провести анализ среднесрочных и отдаленных клинических результатов хирургического и консервативного лечения в зависимости от вида патологического повреждения и деформации костей и суставов, а также характера хирургического вмешательства.

Научная новизна исследования

1. Впервые на основании изучения данных диализных карт, а также проведения анкетирования пациентов, находящихся на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге, уточнены показатели травматизма и патологии костей и суставов, позвоночника, а также детализирована их структура по полу, возрасту, срокам гемодиализа и сопутствующей патологии.

2. Впервые проведен многофакторный анализ диагностических мероприятий на уровне амбулаторного звена здравоохранения у больных с костно-суставными повреждениями, получающих хронический гемодиализ; выявлены основные недостатки, а также предложены алгоритмы скрининга.

3. Впервые разработаны математические модели, с высокой точностью описывающие различные исходы оперативного лечения патологии костей, суставов и позвоночника в зависимости от предоперационных лабораторных показателей у больных гемодиализного профиля.

4. Усовершенствованы методики снижения объемов кровопотери, а также рисков тромбоэмболических осложнений и гипергидратации в периоперационном периоде у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.

5. Впервые продемонстрирована эффективность системного и локального воздействия активных форм витамина D₃ на ремоделирование губчатой кости в зоне костного дефекта в условиях эксперимента на животных с учетом результатов морфологии костной ткани.

6. Разработан рациональный алгоритм первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у гемодиализных пациентов с учетом пола, возраста, длительности заместительной почечной терапии, выраженности ренальной остеодистрофии.

Практическая значимость работы

1. Высокие показатели распространенности травматизма и ортопедической заболеваемости пациентов, находящихся на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге, свидетельствуют о необходимости введения новых стандартов проведения раннего скрининга патологии опорно-двигательного аппарата среди больных данной популяции.

2. Предлагаемые прогностические модели результатов хирургического лечения костно-суставных повреждений среди больных с терминальной стадией почечной недостаточности оптимизируют объем предоперационных лабораторных и инструментальных исследований, а разработанный алгоритм диагностики позволяет прогнозировать риски исходов оперативного лечения.

3. Разработанные алгоритмы кровесбережения при выполнении эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у больных, находящихся на гемодиализе, позволяют существенно снизить объем периоперационной кровопотери, а также сократить количество переливаемых компонентов донорской крови, что значительно снижает риск пери- и послеоперационных осложнений, а также сроки реабилитации.

4. Полученные в процессе эксперимента данные относительно возможности системного и локального применения холекальциферола у лабораторных животных *in vivo* обосновывают эффективность применения активных форм витамина D₃ в клинической практике у пациентов ортопедического профиля, находящихся на хроническом гемодиализе.

5. Рутинное системное применение высоких доз активной формы витамина D₃ в периоперационном периоде у больных, получающих ЗПТ, позволяет существенно улучшить результаты хирургического лечения, а локальное введение кальцитриола способствует уменьшению частоты локальных воспалительных изменений и инфекционных осложнений за счет снижения лейкоцитарной инфильтрации в зоне дефекта или перелома.

6. Результаты проведенного исследования обосновывают оптимизированную схему маршрутизации пациентов с костно-суставными повреждениями, получающих программный гемодиализ, в специализированные высокотехнологичные центры для улучшения качества оказания травматолого-ортопедической помощи, а также снижения частоты общесоматических, ортопедических осложнений и показателей летальности.

Методология и методы исследования.

Для выполнения поставленных в диссертационной работе задач необходимо было последовательно реализовать несколько этапов взаимосвязанных научных исследований. Прежде всего, была изучена частота и структура травматизма, а также ортопедическая патология опорно-двигательного аппарата пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе на основании анонимного анкетирования больных, получающих ЗПТ (заместительную почечную терапию) в Санкт-Петербурге. На данном этапе исследования были изучены данные опросника 798 пациентов.

Следующим большим этапом исследования являлось изучение полноты лабораторно-инструментальных диагностических мероприятий, оказываемых пациентам с терминальной стадией ХБП на амбулаторном этапе наблюдения, а

также выявление дефектов диагностики в отношении костно-суставных повреждений. На завершающем этапе научной работы в данном направлении были разработаны диагностические алгоритмы для разных по локализации повреждения скелета групп пациентов, получающих хронический гемодиализ. Для реализации этой задачи были изучены диализные карточки 296 пациентов из Санкт-Петербурга и 216 больных из других регионов нашей страны.

Третьим этапом необходимо было изучить особенности периоперационного периода, выделить ключевые параметры, влияющие на развитие тяжелых общесоматических осложнений и разработать также алгоритмы периоперационного ведения пациентов с данной патологией. В данной части исследования подробному анализу подверглись результаты лабораторных и инструментальных данных 232 пациентов, находившихся на хроническом гемодиализе.

В завершении исследования была изучена структура и особенности различных оперативных вмешательств и консервативного лечения, а также различных осложнений у 211 больных, находившихся на хроническом гемодиализе. Для реализации данной задачи, в том числе, дополнительно было проведено экспериментальное исследование на 33 лабораторных животных с целью обоснования эффективности системного и локального применения активных форм витамина D₃ при периоперационном ведении пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Методологическая база настоящей работы включает такие частные научные методы, как измерение результатов различных показателей, полученных при ретроспективном изучении лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе до хирургического лечения на костно-суставной системе и после. Кроме того, применялись такие методы как сравнение результатов между различными группами исследования, а также описание результатов и их сопоставление с мировыми литературными данными.

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с разработанным и утвержденным дизайном и методикой эксперимента.

Клинические исследования, представленные в работе, являются контролируруемыми, часть из которых носит проспективный характер, а часть ретроспективный.

В настоящей работе применялись следующие методы исследования:

Гистологические (методом стандартной электронной микроскопии изучение структуры и клеточного состава губчатой, субхондральной и хондральной ткани головки и мыщелков бедренной кости, а также капсулы и околосуставных тканей проксимального и дистального отдела бедра при

различных формах проявления кокс- и гонартроза и сравнение полученных результатов с литературными данными).

Микроэлементный состав кости и волос (метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой). Определение микроэлементного состава и формирование таблицы нормальных значений.

Лабораторные методы (определение электролитного состава крови, биохимических показателей крови, ПТГ, ЩФ, Витамин Д3, СРБ).

Инструментальные методы (рентгенография в стандартных и специальных проекциях до операции, затем через 6 месяцев и каждый год в течение 2-4 лет); МСКТ – до операции для определения плотности костной ткани, тяжести проявления остеоартроза – костные кисты, дефекты, субхондральный склероз и т.д., денситометрия – до операции, МРТ суставов и позвоночника для определения амилоидных фракций); ЭхоКГ (определение показателей левопредсердного индекса, конечный диастолический объем, диаметр нижней полой вены).

Биоимпендансометрия – определение «сухого» веса пациента после проведения гемодиализа накануне операции, степень гипергидратации.

Методы биостатистики, включающие построение дерева прогностических исходов, в зависимости от степени патологических изменений мягких тканей, синовиальной жидкости и костной ткани в области тазобедренного и коленного сустава, а также лабораторных изменений биохимического анализа крови. Кроме того, применялись методы параметрической и непараметрической статистики с критическим уровнем значимости, принимаемым за $p < 0,05$.

В экспериментальной части исследования, в отношении к изучаемым результатам на животных, также применялись лабораторные, гистологические, гистоморфометрические методы, и методы биостатистики, предполагавшие изучение влияния активных форм витамина D3 на ремоделирование костного дефекта при системном и локальном введении.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Увеличение показателей обеспечения населения методами заместительной почечной терапии сопровождается повышением числа больных с низким качеством жизни в связи с закономерным развитием патологических изменений костно-суставной системы, что требует пересмотра подходов к их хирургической коррекции.

2. Комплексная предоперационная диагностика у пациентов с ренальной остеодистрофией, находящихся на программном гемодиализе должна включать оценку концентрации в плазме крови паратиреоидного гормона, костно-

специфической фракции щелочной фосфатазы, витамина D и фибриногена, а также МСКТ поврежденного участка опорно-двигательного аппарата.

3. Периоперационное ведение больного, получающего хронический гемодиализ, должно включать в себя систему мероприятий, направленных на уменьшение объема периоперационной кровопотери, тромбопрофилактику и коррекцию волемического статуса для снижения периоперационных осложнений и показателей летальности.

4. Коррекция дефицита уровня витамина D₃ путем длительного системного использования его активных форм как до, так и после ортопедических операций у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, позволяет существенно снизить относительный риск осложнений, а также улучшить качество жизни.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работы, из них 16 статей в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК РФ, 13 публикаций тезисов в материалах различных конференций, в том числе одна зарубежная публикация. Получено 4 патента РФ на изобретения. Кроме того, автором диссертации написано 2 монографии и 2 учебно-методических пособия.

Результаты, полученные в процессе диссертационного исследования, используются в практической работе клиники травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе», СПб ГБУЗ «Городская больница №15», СПб ГБУЗ «Городская больница Святого великомученика Георгия».

Материалы диссертации также используются в процессе обучения на кафедре травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова студентов, ординаторов и аспирантов, а также врачей травматологов-ортопедов, проходящих циклы усовершенствования по программам дополнительного образования.

По результатам диссертационной работы выполнено более 20 докладов на международных и отечественных научно-практических конференциях различного уровня. Устные и постерные доклады были сделаны на XIX (Барселона, 2018) и XX (Лиссабон, 2019) конгрессах Европейской федерации национальных ассоциаций ортопедов и травматологов (EFORT); 13-м Международном конгрессе European Hip Society — EHS (Гаага, 2018); XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов (Санкт-Петербург, 2018); на второй международной конференции «Травма 2018. Мультидисциплинарный

подход» (Москва, 2018); Втором Евразийском ортопедическом форуме (Москва, 2019); Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии» (Санкт-Петербург, 2019); на Всероссийских конгрессах с международным участием «Медицинская помощь при травмах и неотложных состояниях в мирное и военное время. Новое в организации и технологиях» (Санкт-Петербург, 2017–2020), а также на межрегиональных научно-практических конференциях в различных регионах России.

Личное участие автора в получении результатов. Диссертационная работа является авторским, самостоятельным трудом, содержащим новые научные подходы к диагностике и лечению костно-суставной патологии пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Автор самостоятельно провел всесторонний обзор литературы на глубину до 40 лет не только по специальности травматология и ортопедия, но и по смежным медицинским направлениям, что позволило сформулировать цель, задачи и основные положения научной новизны. Автору также принадлежит ведущая роль в патентно-информационном поиске и разработке новых патентов РФ, а также публикации научных статей по теме диссертации. Полностью самостоятельно составлена компьютерная база данных, полученных материалов, а также проведена их статистическая обработка. Все главы диссертационного исследования, включая выводы и практические рекомендации, написаны автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 347 страницах машинописного текста, состоит из введения, семи глав собственных оригинальных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа проиллюстрирована 61 таблицей и 151 рисунком. Список использованной литературы содержит 308 источников, из них 62 отечественных и 246 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, а также сформулированы цель, задачи, научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблемам диагностики и лечения патологических костно-суставных повреждений пациентов с нарушениями кальций-фосфорного обмена на фоне терминальной стадии ХБП. На сегодняшний день одним из основных осложнений среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, являются заболевания опорно-двигательного аппарата, проявляющиеся в деминерализации костной ткани и формировании остеопении, остеомалации, остеопороза. За последние 15 лет предложено множество подходов к профилактике и коррекции минеральных и костных нарушений при ХБП, однако существенно снизить частоту переломов и заболеваний суставов и позвоночника у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии не удалось. Частота получения перелома любой локализации у пациентов с терминальной стадией ХБП встречается от 4,4–14,1 раз чаще, по сравнению с больными обычной популяции. Оценка рисков перелома костей, в особенности, проксимального отдела бедра, должна рассматриваться у данной категории пациентов в аспекте увеличения риска morbidity и смертности в периоперационном периоде, а также значительного увеличения стоимости стационарного лечения.

Серьезной проблемой во многих регионах нашей страны является недостаточное ранее обследование больных, получающих заместительную почечную терапию, на предмет нарушений со стороны костно-суставной системы и опорно-двигательного аппарата. Такие важные лабораторные показатели, как уровень паратиреоидного гормона измеряется только у 88,8% пациентов, измерение С-реактивного белка доступно лишь для 79,3% пациентов, а определение фибрина и, в особенности, его предшественника фибриногена — для 71,2%. Отсутствие диагностики этих важнейших маркеров воспаления делает невозможным своевременное распознавание инфекционных осложнений, особенно после ортопедических операций.

На основании большого количества публикаций, посвященных вопросам коррекции нарушений минерализации и ремоделирования костной ткани, установлена ведущая роль витамина D₃ в гуморальной регуляции не только уровня паратиреоидного гормона, но и метаболизма костной ткани, пораженной ренальной остеодистрофией. Дискутабельными остаются вопросы возможности локального применения активных форм витамина D₃ при лечении изменений костно-суставной системы и осложнений, вызванных вторичным гиперпаратиреозом. Описанные проблемы послужили обоснованием для формулирования цели и задач исследования, а также разработки дизайна научной работы.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, применявшиеся с настоящей работе. Диссертационное исследование проводилось на базе отдела травматологии и ортопедии НИИ хирургии и неотложной медицины, а также отдела трансплантологии и органного донорства НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова с 2014 по 2019 гг. За этот период были проанализированы записи историй болезней 322 пациентов гемодиализного профиля (197 из Санкт-Петербурга и 125 из регионов России), проходивших стационарное лечение в указанных выше отделениях Университета с различной патологией опорно-двигательного аппарата. Кроме того, научному анализу подверглись еще 365 диализных карточек больных с терминальной стадией ХБП, из которых было отобрано 190 (99 из Санкт-Петербурга и 91 из других регионов РФ), как наиболее полноценно обследованных лабораторно и инструментально на предмет патологии опорно-двигательного аппарата.

В связи с тем, что научная работа велась параллельно по нескольким взаимосвязанным направлениям, группы исследования формировались блоками, в зависимости от изучаемого признака. Так, в начале исследования с целью проведения эпидемиологического анализа структуры патологии и травматизма, а также диагностического скрининга пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в Санкт-Петербурге, была разработана анкета для больных, получающих ЗПТ. Необходимо отметить, что из 798 ответивших на анкету больных, лишь у 296 (37,1%) человек удалось получить необходимые для включения в диссертационную работу диагностические показатели. Таким образом, уже на первом этапе 62,9% больных из Санкт-Петербурга были исключены из научного анализа в отношении диагностики и, соответственно, дальнейшего стационарного лечения. Однако полученные результаты послужили необходимыми данными для решения первой и второй задач диссертационного исследования.

На основании результатов стационарного и амбулаторного обследования пациентов, находившихся на хроническом гемодиализе, были сформированы основные диагностические критерии, характерные изменения которых проявляются при патологии и повреждениях костей, суставов, позвоночника. Кроме того, был разработан диагностический прогностический алгоритм вероятности развития послеоперационных осложнений у больных гемодиализного профиля.

Из 322 госпитализированных в ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова пациентов, различные виды оперативных вмешательств на костях и

суставах были выполнены у 264 человек, 58 пациентов получили консервативное лечение.

Особенности периоперационного периода и проведения оперативных пособий составили следующий большой блок научной работы, который предполагал, во-первых, на основании глубокого литературного анализа выявление, а во-вторых, изучение ключевых для пациентов, получающих пожизненный гемодиализ, характеристик: хроническая анемия и ее влияние на величину периоперационной кровопотери, тромбопрофилактика и особенности режимов проведения процедуры гемодиализа, волемический статус и коррекция гипергидратации, проявляющейся в нестабильности гемодинамики в процессе оперативного вмешательства и увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений. Общее количество пациентов в данном разделе диссертационного исследования составило 232 человека.

Еще одним большим направлением научной работы являлось экспериментальное исследование на лабораторных животных (крысы вида Wistar), направленное на изучение возможностей системного и локального применения активных метаболитов витамина D₃ и их влияние на процессы ремоделирования в условиях хронической почечной недостаточности при операциях на костно-суставной системе. Для реализации данной задачи диссертационной работы были изучены биохимические, гистологические и морфометрические изменения 33 лабораторных животных.

Наконец, последним направлением научной работы являлась оценка среднесрочных результатов хирургического и консервативного лечения пациентов, получавших хронический гемодиализ и разработка алгоритмов предоперационной подготовки, хирургического и послеоперационного ведения. В данном направлении научному анализу подверглись 211 пациентов, которые были разделены на 3 группы, в зависимости от локализации костно-суставной патологии.

В третьей главе представлены результаты решения первой задачи диссертационного исследования - изучение распространенности, особенностей и структуры травматизма и патологических изменений костно-суставной системы у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом в Санкт-Петербурге. На основании разработанной анкеты (32 вопроса) удалось опросить 798 пациентов из 15 основных ГД-центров, на долю которых приходится 96,05% всех больных, находящихся на хроническом гемодиализе в СПб. Количество женщин составило 405, мужчин 393, соотношение мужчин к женщинам 1:1,03 статистически не значимо. Но по среднему возрасту между мужчинами и женщинами была получена достоверная разница, $p < 0,001$. Средний срок

получения заместительной почечной терапии среди всех опрошенных больных составил 77,6 (SD – 66,3) месяцев, а средняя продолжительность одного сеанса гемодиализа – 248,2 (SD – 18,8) минут. При этом средние сроки получения гемодиализа пациентами, перенесшими операции на костно-суставном аппарате (138 (17,3%) из общего числа человек) были статистически значимо больше и составили 93,6 (SD – 69,6) месяцев по сравнению с неоперированными больными. Средние показатели болевого синдрома в области костей и суставов различной локализации по шкале ВАШ на основании анкетирования всех пациентов составили 3,3 балла (SD 2,2), при этом у неоперированных пациентов среднее значение болевого синдрома – 3,2 (SD 2,1) балла, что значимо меньше, чем у оперированных — 3,7 (SD 2,2) балла, $p < 0,05$. Достаточно низкий средний показатель болевого синдрома свидетельствует о снижении порога болевой чувствительности у больных, получающих хронический гемодиализ, даже при наличии патологического перелома или деформирующего артроза любой локализации, что значительно затрудняет проведение диагностических мероприятий. Средний возраст людей, предъявлявших жалобы на боль — 59,6 (SD 12,6) лет, что отличалось от такового при отсутствии жалоб, 55,8 (SD 14,7) лет, $p < 0,01$, что свидетельствует о наличии зависимости возраста и степени выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ. Средний срок продолжительности гемодиализа у пациентов, отмечавших болевой синдром, составил 86,7 (SD – 71,3) месяцев, что значимо больше, чем у пациентов без болевого синдрома — 56,8 (SD – 46,7) месяцев ($p < 0,001$).

Основные локализации болевого синдрома у 556 человек, предъявлявших жалобы на боли в различных отделах опорно-двигательного аппарата, отражены на рисунке 1. Наиболее часто отмечались боли в области костей таза (183, 22,9%), тазобедренного сустава (181, 22,6%), коленного сустава (168, 21,05%) и позвоночника (178, 22,3%).

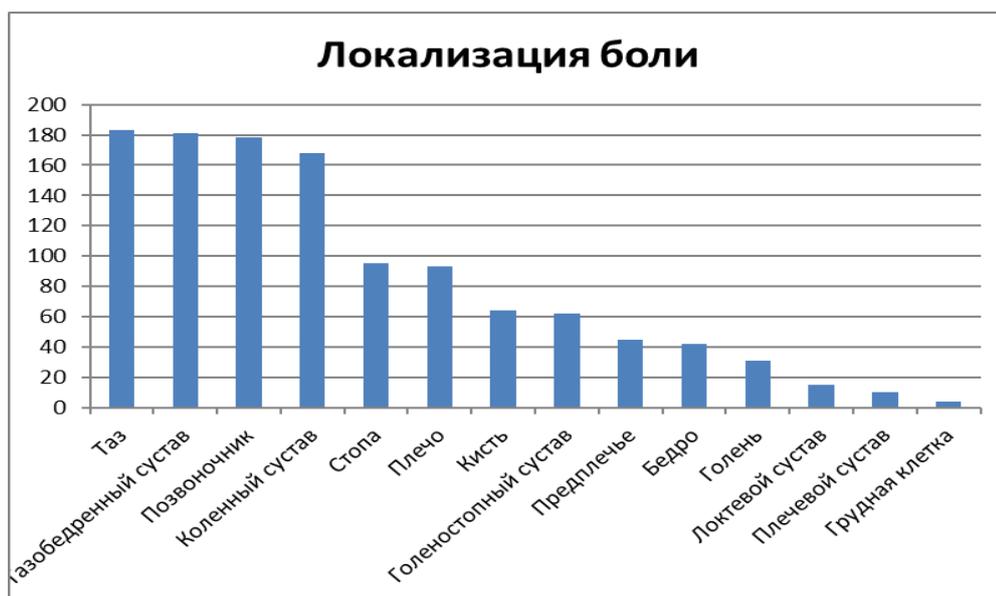


Рисунок 1. Локализация болевого синдрома в различных отделах ОДА у анкетированных пациентов, получавших гемодиализ в СПб

Общее количество положительных ответов на вопрос о травмах, переломах и повреждениях — 364 (45,6%), что соответствует практически половине всех опрошенных больных. У 146 (18,3%) человек отмечались различные ортопедические заболевания костей, суставов, позвоночника.

На рисунке 2 представлено распределение основных ортопедических заболеваний согласно данным анкеты. Наибольшее число составили пациенты с патологией тазобедренного сустава (30%), коленного сустава (25%) и позвоночника (12%). В структуре заболеваний верхних конечностей 23% ортопедической патологии приходится на плечевой и лучезапястный сустав.



Рисунок 2. Структура ортопедической патологии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

По локализации наиболее часто встречались пациенты с переломами костей кисти (94 человека — 11,8%), предплечья (71 человек — 8,9%), стопы (54 человека — 6,8%) и голеностопного сустава (51 человек — 6,4%). Также

получено статистически значимое отличие в частоте повреждений мягких тканей и переломов по локализациям, $p < 0,001$ (рис. 3).



Рисунок 3. Частота переломов и повреждений мягких тканей в зависимости от локализации

Общее количество оперированных пациентов на различных сегментах костей, суставах, позвоночнике составило 138 (17,3%) человек, что составляет 37,9% от больных, у которых имелись переломы в анамнезе, при этом общее количество операций составило 174 (21,8%). В таблице 1 представлены данные по локализациям оперативных вмешательств, а также по частоте различных осложнений после них.

Таблица 1

Частота и структура операций при костно-суставных повреждениях и осложнений у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

Характер оперативного вмешательства	Количество пациентов	Количество операций	Частота осложнений
Остеосинтез при переломах костей различной локализации	67 (48,5%)	81 (46,5%)	7 (8,6%)
МОС бедренной кости	13 (9,4%)	15 (8,6%)	5 (33,3%)
МОС костей голени + голеностопного сустава	18 (13%)	23 (13,2%)	2 (8,6%)
МОС плечевой кости	12 (8,7%)	12 (6,9%)	-
МОС костей предплечья + кисти	20 (14,5%)	27 (15,5%)	-
МОС ключицы	4 (2,9%)	4 (2,3%)	-

Эндопротезирование тазобедренного/коленного суставов	33 (23,9%)	49 (28,2%)	12 (36,3%)
Эндопротезирование тазобедренного сустава	21 (15,2%)	35 (20,1%)	9 (25,7%)
Эндопротезирование коленного сустава	12 (8,7%)	14 (8,1%)	3 (21,4%)
Артроскопия коленного/плечевого сустава	12 (8,7%)	12 (6,9%)	4 (33,3%)
Операции при повреждении/разрыве связок и сухожилий	11 (8%)	16 (9,2%)	9 (56,2%)
Операции на позвоночнике	6 (4,3%)	6 (3,5%)	-
Ампутации	4 (2,9%)	4 (2,3%)	-
Артродез голеностопного сустава	3 (2,2%)	3 (1,7%)	-
Прочие операции на ОДА	2 (1,5%)	3 (1,7%)	1 (33,3%)
Итого	138 (17,3%)	174 (21,8%)	33 (18,9%)

Достаточно низкий показатель оперативной активности, а также высокая частота периоперационных осложнений (23,9% суммарно из оперированных пациентов) указывают на необходимость концентрации пациентов гемодиализного профиля с ортопедической патологией в специализированных стационарах, имеющих возможность оказывать высокотехнологичную ортопедическую и травматологическую помощь.

В четвертой главе представлены результаты решения второй и третьей задач диссертационного исследования, посвященных вопросам раннего скрининга костно-суставных изменений у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, и разработке прогностического алгоритма диагностики.

В результате проведенного анкетирования 798 человек, находящихся на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге, в разделе вопросов, посвященных проблемам диагностики, установлено, что более половины опрошенных (64,2%) больных, имевших либо травмы, либо операции на костно-суставной системе в анамнезе, а также болевой синдром различной локализации опорно-двигательного аппарата, вообще не выполняют рентгенографическое обследование. Только 1/3 пациентов, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге, выполняют рентгенографию поврежденного сегмента регулярно – не реже одного раза в год. При анализе структуры специальных инструментальных рентгенологических исследований для выявления повреждения различных структур опорно-двигательного аппарата пациентов, получающих гемодиализ, оказалось, что денситометрию

выполняли хотя бы один раз за весь период получения ЗПТ лишь 290 (36,3%) больных, а МРТ и/или СКТ было выполнено только у 13% пациентов.

Основными лабораторными маркерами проявления тяжести ренальной остеодистрофии являются показатели ПТГ и сывороточного уровня витамина D. Среди опрошенных пациентов только 290 (36,3%) человек знают уровень своего паратиреоидного гормона, что свидетельствует, с одной стороны, о недостаточной информированности больных со стороны гемодиализных центров, а, с другой стороны, об отсутствии выполнения данного лабораторного показателя. Кроме того, паратиреоидэктомия была выполнена лишь у 158 (19,8%) пациентов, а средний срок получения программного гемодиализа до операции по удалению паращитовидных желез составил 119,5 (SD - 75,5) месяцев.

Практически у 83% (663) опрошенных больных не было изменения цвета кожных покровов за предшествующий анкетированию год. Данный вопрос был включен в опросник не случайно, а с целью выявления β -2-микроглобулинового амилоидоза. Как известно, одной из локализаций отложения микроглобулиновых фракций являются дермальные слои кожи, придавая ей специфический бронзово-коричневый окрас. Также на изменение цвета кожных покровов может влиять гемосидероз, развивающийся в ответ на длительный прием препаратов железа при хронической анемии пациентами гемодиализного профиля. Кроме дермальных слоев кожи, амилоидные молекулы могут также откладываться вдоль длинных костей, а также в метаэпифизах, снижая их прочностные свойства, и вдоль миофибрилл, уменьшая эластичность и силу мышц, увеличивая риск их спонтанных разрывов. Таким образом, можно утверждать, что у 16,9% больных, длительное время получающих гемодиализ, диагностируется поражение костно-суставной системы β -2-микроглобулиновыми амилоидными фракциями.

Из общего количества включенных в исследование по диагностике пациентов, 248 (48,4%) составили больные, у которых не было операций травматолого-ортопедического профиля, и 264 (51,6%) человек, оперированных либо в нашей клинике, либо имевших операции на костях и суставах в анамнезе. Проведенный подробный анализ выполненных операций, позволил объединить их в группы, на основании, как технических особенностей, так и возможности определения отдаленного результата по общим для данных операций шкалам.

Таким образом, из 264 изученных диализных карточек оперированных больных, было сформировано 5 диагностических групп, в зависимости от структуры выполненных операций (табл. 2).

Диагностические группы оперированных пациентов, с терминальной стадией ХБП

Группа	Подгруппа I (без осложнений)		Подгруппа II (с осложнениями)	
	N	%	N	%
1 группа (артроз тазобедренного + коленного суставов)	35	13,26	37	14,02
2 группа (артроз других суставов)	27	10,23	23	8,71
3 группа (ДДЗ позвоночника)	19	7,20	18	6,82
4 группа (переломы различных локализаций)	41	15,53	39	14,77
5 группа (повреждения мягких тканей)	12	4,55	13	4,92
Итого	134	50,76	130	49,24
Общее количество пациентов во всех группах	264			

Оперированные больные, представленные в таблице 2, были дополнительно разделены на I и II подгруппы, в зависимости от исхода хирургического вмешательства. Подгруппу I составили 134 (50,76%) человек, у которых на момент выполнения диагностических процедур или в анамнезе не было осложнений, а в подгруппу II вошли 130 (49,24%) больных с различными осложнениями. Основным показателем плотности костной ткани в 1-й и 4-й диагностических группах являлся индекс Хаунсфилда, средние показатели которого были подсчитаны у 81 (73,6%) больного с патологией тазобедренного сустава и у 29 (26,4%) пациентов с патологией коленного сустава. Методика определения среднего показателя индекса Хаунсфилда для вертлужной впадины заключалась в фиксации трех показателей данного индекса, согласно данным МСКТ, в трех точках, соответствующих зонам De Lee и Charnley (De Lee J.G., Charnley J., 1976) (рисунок 4). Аналогичные расчеты средних показателей плотности костной ткани выполнялись по данным МСКТ для проксимального отдела бедренной кости. Среднее значение получалось согласно 5 точкам, определяемым в 1, 3, 5 и 7-ой зонам Gruen (Gruen T.A. et al., 1979), а также головки бедренной кости.

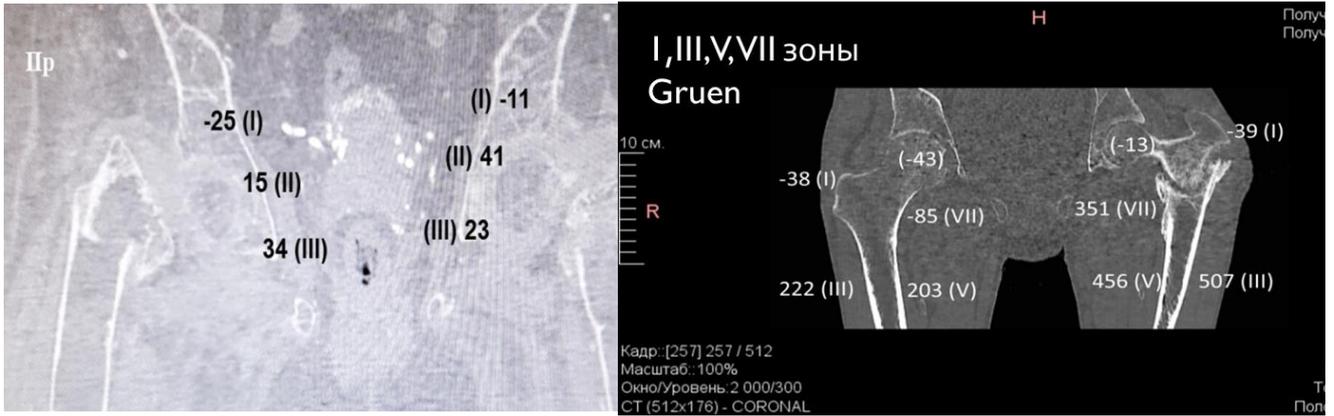


Рисунок 4. Методика расчета индекса Хаунсфилда для вертлужной впадины и проксимального отдела бедренной кости.

При сравнении отдаленных результатов эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов этих диагностических групп было получено статистически значимое ($p < 0,001$) влияние на развитие любых осложнений, в том числе инфекционного характера, средней величины индекса Хаунсфилда (рисунок 5).

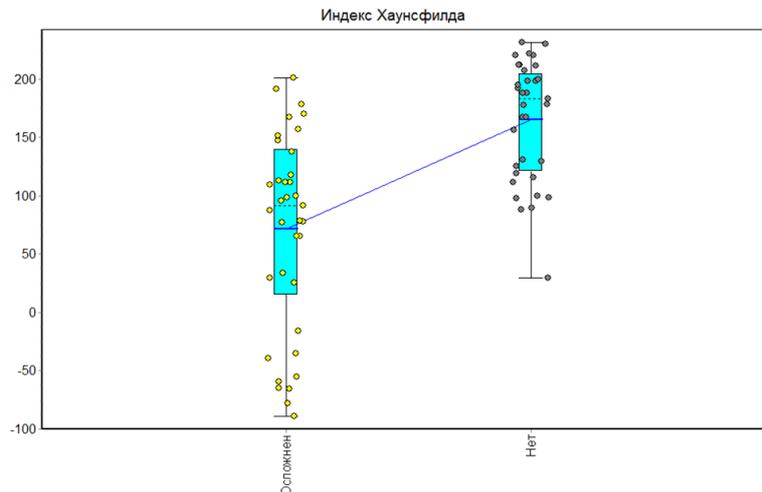


Рисунок 5. Влияние индекса Хаунсфилда на развитие ортопедических осложнений в группе эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов ($p < 0,001$).

На частоту развития общесоматических осложнений влияли показатели уровня сывороточного витамина D₃. Отмечена достоверность ($p < 0,05$) между сывороточным уровнем витамина D и частотой общих осложнений во всех диагностических группах. Наиболее показательно ($p < 0,001$) это проявилось в подгруппах эндопротезирования тазобедренного, коленного суставов и переломов (рисунок 6).

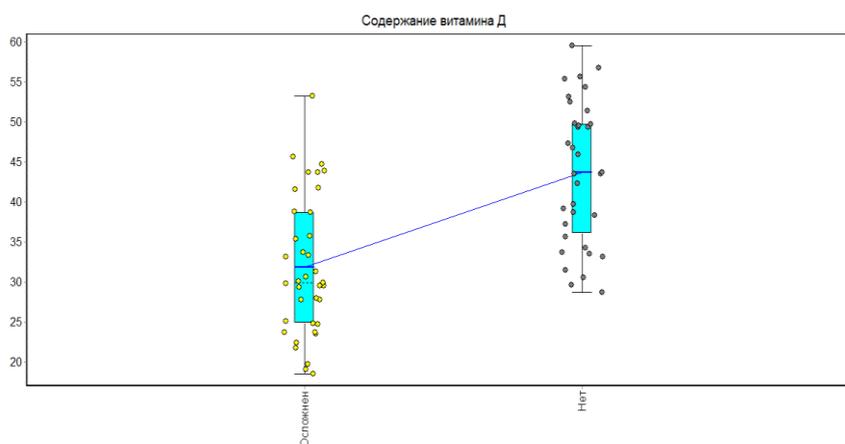


Рисунок 6. Влияние показателя сывороточного витамина D на частоту общих осложнений в подгруппе пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов.

На завершающем этапе исследования во всех группах было проведено по 2 дискриминантных анализа с построением канонической корреляции по результатам лабораторных и инструментальных показателей с целью определения риска инфекционных и общих осложнений в зависимости от изменяемых параметров. При обработке всех полученных данных по всем пациентам и их осложнениям во всех группах получилась достаточно сложная прогностическая формула.

$$F = 0,067 * \text{костная фосфатаза} + 0,726 * \text{фибриноген} + 1,943 * \text{кальций} - 0,035 * \text{витамин Д} - 0,066 * \beta\text{-2-микроглобулин} - 0,039 * \text{СРБ} - 0,662 * \text{эритроциты} - 3,902.$$

Среднее значение функции при наличии осложнений равно 1,309, среднее значение при отсутствии осложнений равно (-1,125), среднее значение между ними = 0,092. Таким образом, если результат подстановки данных пациента в формулу будет больше 0,092, то ожидается осложнение, если меньше 0,092 — ожидается отсутствие осложнений. Качество этой функции удовлетворительное: канонический коэффициент корреляции 0,773; Лямбда Уилкса – 0,403, статистически значима ($p < 0,000001$). В таблице 3 представлены результаты предсказания осложнений: имеется 20 ложноотрицательных («нет осложнений») ответов и 9 ложноположительных («есть осложнения») ответов.

Таблица 3

Результаты прогнозирования развития всех осложнений по всем параметрам у пациентов всех диагностических групп

Наличие осложнений	Предсказано отсутствие осложнений	Предсказано наличие осложнений		(Относительно осложнения)
Не имелись осложнения	133	9	83,6%	Специфичность

Имелись осложнения	20	102	93,7%	Чувствительность
Относительно осложнения	86,9%	91,9%		
	прогнозируемая способность отсутствия осложнений	прогнозируемая способность наличия осложнений		

Чувствительность и специфичность достаточно высокие. Предсказательная способность отсутствия осложнений составила 86,9%. Высокое значение предсказательной способности наличия осложнений означает «перестраховку», то есть 91,9% пациентов с предсказанными осложнениями будут иметь таковые.

На основании анализа полученных результатов исследования, был разработан алгоритм проведения ранней диагностики, представленный на рисунке 7. Согласно предложенному алгоритму выделены ключевые лабораторные показатели, а также показатели лучевых методов диагностики, значения которых при подстановке в прогностическую формулу, позволяют определить риски исходов хирургического вмешательства

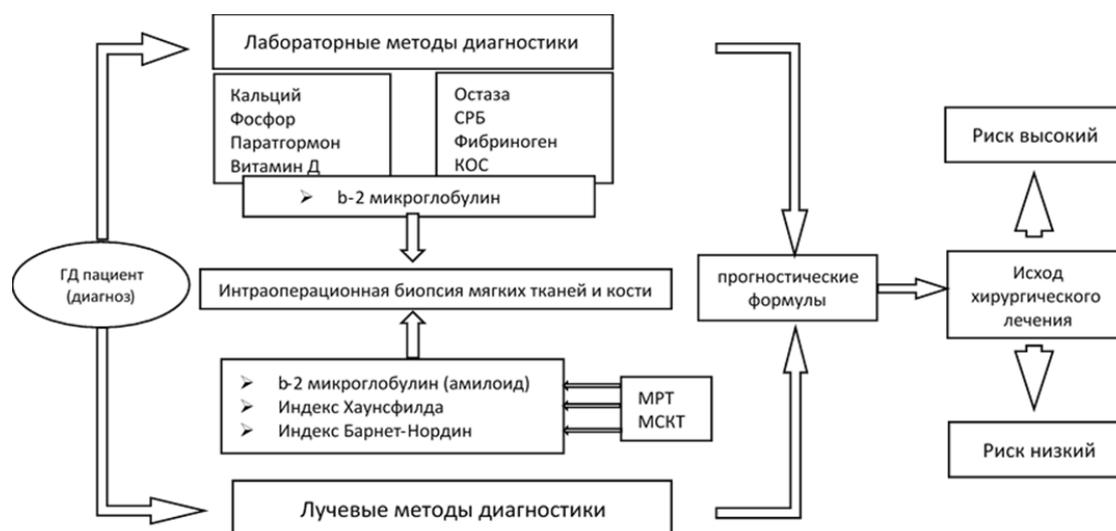


Рисунок 7. Алгоритм диагностики в предоперационном периоде пациента травматолого-ортопедического профиля с терминальной стадией ХБП.

Учитывая очень высокие показатели специфичности и чувствительности полученных данных, можно сделать вывод о необходимости определения таких лабораторных показателей, как витамин D, β -2-микроглобулин, фибриноген, костная фосфатаза, С-реактивный белок, кальций. Изменения в биохимических анализах крови пациентов, получающих хронический гемодиализ, прямо отражаются на состоянии костно-суставной системы больного и позволяют прогнозировать исходы хирургического лечения. Коррекция изменений

ключевых биохимических показателей у пациентов с терминальной стадией ХБП должна производиться с привлечением узкопрофильных специалистов: нефролога, кардиолога, эндокринолога.

В пятой главе были подробно изучены особенности раннего периоперационного периода, в зависимости от характера сопутствующей патологии, среди которых были выделены три ключевых параметра: хроническая анемия и ее влияние на частоту периоперационных кровотечений; профилактика тромбоэмболических осложнений и коррекция волемического статуса пациента перед оперативным вмешательством.

На данном этапе исследования из 264 оперированных пациентов гемодиализного профиля было сформировано три больших группы больных в зависимости от особенностей рассматриваемой периоперационной технологии. Так, 96 пациентов было отобрано для изучения коррекции анемии и разработки алгоритма периоперационного кровесбережения, из 95 человек были сформированы группы больных, которым применялись различные схемы антикоагулянтной терапии в пред- и послеоперационном периодах. И, наконец, еще у 41 пациента проводились исследования, направленные на объективную оценку волемического статуса после процедуры гемодиализа накануне операции и сразу после хирургического вмешательства.

Таким образом, из 96 пациентов, составивших первую часть исследовательской работы по изучению периоперационных особенностей, направленную на разработку алгоритма периоперационного кровесбережения, было сформировано 4 группы: в первую вошли 27 (28,1%) человек, которые в предоперационном периоде получали только эритропоэтин по стандартной схеме в течение 2-х месяцев до хирургического вмешательства; пациентам 2-ой группы вводили внутривенно капельно только десмопрессин за 2 часа до разреза, рассчитанный в дозировке 0,4 мг/кг массы тела, разведенный на 250,0 мл физиологического раствора; пациенты 3-ей группы принимали только конъюгированные эстрогены (премарин) за 5 дней до операции в дозировке 50 мг/сут (1 таблетка); наконец, пациентам 4-ой группы применяли комбинацию двух методик с десмопрессином и премарином. Результаты, полученные у пациентов всех групп, сравнивались перекрестно между собой. Основными лабораторными параметрами, изучаемыми в периоперационном периоде для оценки эффективности кровесберегающих технологий, являлся уровень гемоглобина (г/л), эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$), гематокрита (%) и ВСК (время свертывания крови, мин). Данные показатели оценивались до операции, а также в динамике после оперативного вмешательства — на 3, 5, 7-е и 14-е сутки.

Достоверность различий по критерию Стьюдента ($p < 0,05$) получена по всем лабораторным показателям между 4-ой группой пациентов, в которой

применялись одновременно все методики кровесбережения, и первой группой. Наибольший «пик изменений» всех лабораторных показателей отмечался на 3-й и 7-ой день после операции, что связано с максимальным разведением крови пациента на фоне интенсивной инфузионной терапии и гемодилюцией. В результате исследования была получена обратная корреляционная зависимость Пирсона ($r^{xy} = 0,5506$; $p < 0,05$) между показателями гематокрита и временем свертываемости крови, а также уровнем интраоперационной кровопотери и величиной гематокрита (рисунок 8).

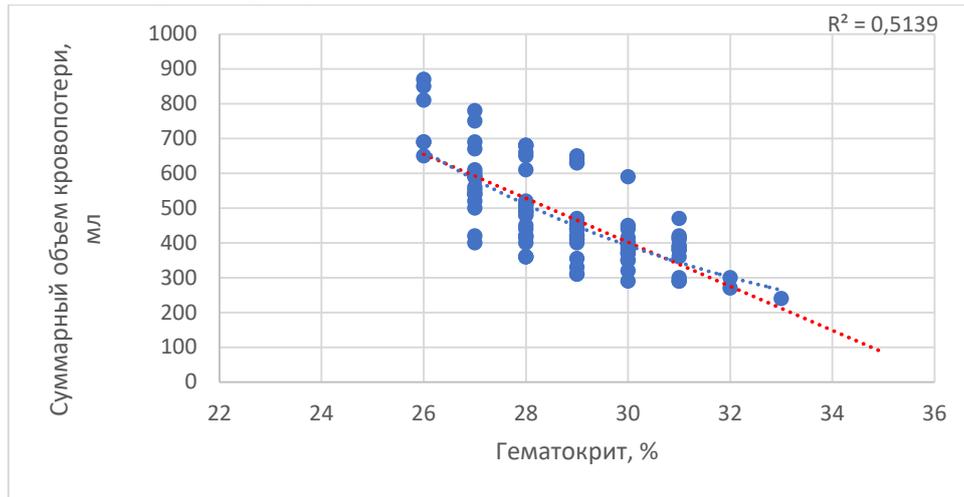


Рисунок 8. Обратная корреляция между показателями интраоперационной кровопотери и уровнем гематокрита пациентов всех групп исследования ($r^{xy}=0,513$; $p < 0,05$).

Таким образом, показатель гематокрита является ключевым параметром, отражающим объем периоперационной кровопотери. Пороговый уровень гематокрита составляет 30%. При снижении у пациента этого показателя менее 30% увеличивается интраоперационная кровопотеря. В конечном итоге, учитывая полученные результаты у пациентов, получавших хронический гемодиализ, во всех группах исследования, был предложен алгоритм уменьшения периоперационной кровопотери во время выполнения хирургического вмешательства. Схема алгоритма представлена на рисунке 9.

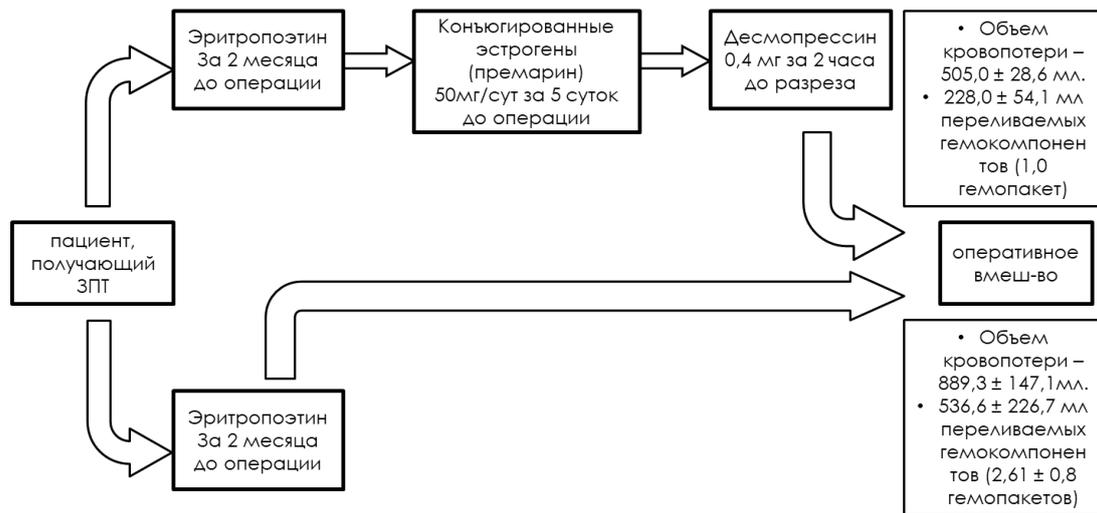


Рисунок 9. Алгоритм предоперационной медикаментозной подготовки пациента, находящегося на хроническом гемодиализе, для уменьшения периоперационной кровопотери

Применение одного лишь только эритропоэтина снижает суммарную периоперационную кровопотерю на 26,09% в сравнении с пациентами, находящимися на хроническом гемодиализе и не получающими никаких медикаментозных препаратов для коррекции анемии. В то же время, применение десмопрессина и конъюгированных эстрогенов в сочетании с эритропоэтином дает наилучшие показатели снижения периоперационной кровопотери — до 43,6% в сравнении с пациентами, у которых не корректируют хроническую анемию на фоне гемодиализа. Схема приема препаратов очень проста: помимо постоянного приема эритропоэтина в дозировке 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю п/к или в/в в конце процедуры гемодиализа, за 5 суток до планируемого оперативного вмешательства, назначаются конъюгированные эстрогены по 1 таблетке в день (в нашем исследовании — препарат премарин в дозировке 50 мг/сут), затем за 2 часа до разреза десмопрессин 0,4 мг, разведенный на 250,0 мл физиологического раствора. Результаты суммарного объема интраоперационной кровопотери в контрольной группе — 889,26мл, при этом в 4 подгруппе основной группы, где применялись все методики — 505,0 мл.

В процессе изучения различных схем антикоагулянтной терапии и их влияния на тромбэмболические осложнения и частоту кровотечений из 95 пациентов было сформировано 4 группы в зависимости от применявшихся методик. Первую группу составили 24 (25,2%) пациента, которым процедура гемодиализа проводилась стандартным способом с применением гепарина натрия. В междиализный день данным пациентам тромбопрофилактика не проводилась. Вторую группу составили 23 (24,2%) больных, которым НФ-гепарин вводился во время сеанса гемодиализа и в междиализные дни в

дозировке 20000 МЕ/сутки в артериовенозную фистулу. В третьей группе также состояло 23 (24,3%) пациента, однако вместо стандартного гепарина натрия в междиализный день им вводился низкомолекулярный гепарин (клексан) по 0,4 мг п/к в зависимости от массы тела. И, наконец, четвертую группу сформировали 25 (26,3%) человек, которым как во время процедуры гемодиализа, так и в междиализные дни на протяжении всего периода стационарного лечения (включая весь периоперационный период) вводился низкомолекулярный гепарин (клексан) по 0,4 мг/сут п/к в зависимости от массы тела.

Для оценки эффективности антикоагулянтной терапии во всех группах исследования были изучены биохимические показатели (АПТВ, количество тромбоцитов, общий холестерин, триглицериды и уровень калия), а также тромбоэмболические осложнения и осложнения, связанные с приемом антикоагулянтов, в первую очередь, кровотечения различных локализаций.

В первой группе исследования у больных, получавших лечение только НФ-гепарином во время процедуры гемодиализа, не отмечена статистически достоверной разницы между показателями АПТВ, тромбоцитов, триглицеридов, общего холестерина и калия. Во второй группе исследования у пациентов, получавших лечение НФ-гепарином не только во время гемодиализа, но и в междиализные дни, отмечена достоверная разница ($p < 0,01$ по критерию Стьюдента) изменений АПТВ, количества тромбоцитов, холестерина, триглицеридов и калия после операции по сравнению с дооперационным уровнем. Полученные данные свидетельствуют о прямом коагуляционном действии гепарина и его побочных эффектах в виде тромбоцитопении, увеличении времени свертывания крови, дислипидемии и гиперкалиемии.

В третьей группе исследования отмечена достоверная разница только между до- и послеоперационным уровнями АПТВ. Это связано с добавлением в междиализные дни низкомолекулярных гепаринов в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений. Данные препараты не имеют патологического воздействия на перечисленные выше показатели крови, в отличие от НФ-гепарина. Однако у пациентов 3-й группы все еще оставалась тромбоцитопения, дислипидемия и гиперкалиемия после операции в отличие от больных 4-й группы.

Пациенты 4-й группы исследования вообще не получали гепарин натрия, соответственно, не получено значимых отличий в лабораторных показателях до и после операции. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение уровня калия крови ($p < 0,01$) на фоне приема низкомолекулярных гепаринов.

При попарном сравнении лабораторных показателей между исследовательскими группами отмечалось достоверное ($p < 0,001$) изменение во 2-й группе практически всех показателей: повышение АПТВ (в среднем на 5,1 сек или 6,3%), снижение уровня тромбоцитов (в среднем на $35,7 \cdot 10^9$ /л или на 14,87%), увеличение общего холестерина (в среднем на 0,46 ммоль/л или на 11,96%), рост триглицеридов (в среднем на 0,33 ммоль/л или на 9,63%), а также увеличение уровня калия крови (в среднем на 0,36 ммоль/л или на 9,83%) по сравнению с остальными группами.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости изменения антикоагулянтной терапии пациентам, находящимся на программном гемодиализе, с НФГ на НМГ при поступлении в стационар с целью проведения ортопедического оперативного вмешательства. При применении схемы с эноксапаринном по 0,4 мг в сутки в междиализные дни, а также при выполнении самой процедуры гемодиализа с эноксапаринном средние показатели АПТВ и калия были ниже по сравнению с другими группами, составив в среднем $37,3 \pm 1,6$ сек и $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно. Разница показателей была статистически значимой ($p < 0,001$). Кроме того, использование схемы с фракционированными гепаринами сопровождается более стабильным состоянием изученных параметров. Относительный риск тромбоэмболических осложнений при применении гепарина в сравнении с эноксапаринном у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе $RR = 2,083$ (ДИ 95% от 0,42 до 10,343), отношение шансов $OR = 2,3$ (ДИ 95% от 0,38 до 13,915), при этом относительный риск геморрагических осложнений при применении эноксапарина составляет $RR = 0,347$ (ДИ 95% 0,039 до 3,111), отношение шансов $OR = 0,319$ (ДИ 95% от 0,031 до 3,302).

Наконец, в последней части данного раздела, были изучены особенности волемического статуса пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, перед операцией для определения степени гидратации организма. В данной части диссертационного исследования участвовал 41 пациент с терминальной стадией ХБП: 17 (41,4%) больных составили основную группу, 24 (58,6%) — контрольную. Отличие между группами заключалось в применении дополнительных (в контрольной группе исследования) инструментальных методов оценки степени гидратации пациентов, получающих хронический гемодиализ.

Основной задачей при интерпретации полученных данных являлось доказательство необходимости проведения дополнительных исследований степени гидратации организма больного, находящегося на ЗПТ, таких как Эхо-КГ и биоимпендансометрия накануне оперативного вмешательства после выполнения процедуры программного гемодиализа. Для решения этой задачи

были проанализированы сердечно-сосудистые осложнения среди всех пациентов в целом и в каждой из групп по отдельности.

Сравнительная оценка количественных показателей была произведена с помощью Т-критерия Стьюдента для несвязанных выборок с достоверностью отличий, принятой за $p < 0,05$. Статистический анализ показал, что все осложнения были связаны с повышенным содержанием кальция 6,0 (SD – 0,5) против 4,9 (SD – 0,4) у пациентов без осложнений, повышенным содержанием магния 4,4 (SD – 0,4) против 3,1 (SD – 0,7), пониженным бикарбонатом 21,6 (SD – 0,6) против 26,0 (SD – 1,3), повышенной гидратацией 3,3 (SD – 0,3) против 1,2 (SD – 0,4), повышенным количеством внеклеточной жидкости 18,3 (SD – 1,6) против 13,5 (SD – 1,6), повышенным LAVi 42,8 (SD – 1,2) против 33,0 (SD – 4,2), а также меньшими изменениями в массе тела после диализа 1,6 (SD – 0,4) против 2,1 (SD – 0,2). По остальным показателям статистически достоверной разницы получено не было (таблица 4).

Таблица 4

Результаты статистического анализа различных показателей волемического статуса пациентов с осложнениями и без осложнений

Показатель	Осложнения есть		Осложнений нет		значение P
	N	Ср. знач. (CO)	N	Ср. знач. (CO)	
Ht, %	10	0,29 (0,02)	31	0,28 (0,02)	P>0,05
MHO	10	1,14 (0,22)	31	1,17 (0,20)	P>0,05
Креатинин	10	732,8 (140,2)	31	678,8 (149,0)	P>0,05
Мочевина	10	19,7 (3,6)	31	19,4(3,1)	P>0,05
Калий	10	6,0 (0,5)	31	4,9 (0,4)	P<0,001
Магний	6	4,4 (0,4)	18	3,1 (0,7)	P<0,01
Бикарбонат	6	21,6 (0,6)	18	26,0 (1,3)	P<0,001
Vi (Гидратация)	6	3,3 (0,3)	18	1,2 (0,4)	P<0,001
Vi (Внеклеточная жидкость)	6	18,3 (1,6)	18	13,5 (1,6)	P<0,001
Vi (Внутриклеточная жидкость)	6	21,1 (2,6)	18	21,0 (2,4)	P>0,05
LAVI	6	42,8 (1,2)	18	33,0 (4,2)	P<0,001
диаметр нижней полой вены	6	12,0 (1,5)	18	12,9 (1,4)	P>0,05
Конечно-диастолический объем	6	49,7 (1,5)	18	49,7 (1,7)	P>0,05
Объем левого предсердия	6	71,0 (11,4)	18	71,3 (11,0)	P>0,05
% изменения до и после диализа веса тела	10	1,6 (0,4)	31	2,1 (0,2)	P<0,001

В результате среди всех пациентов обеих групп исследования относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с повышенным калием составил 3,0 (95% ДИ 0,344–18,456) и отношение шансов OR=3,4 (95% ДИ 0,319–14,812). У пациентов с гипергидратацией (по данным биоимпедансометрии, Эхо-КГ, водно-электролитному обмену) относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений составил 4,5 (95% ДИ 0,593–19,158) и отношение шансов OR=5,6 (95% ДИ 0,616–17,253).

Таким образом, стандартного обследования пациента, находящегося на хроническом гемодиализе перед плановой травматолого-ортопедической операцией, для оценки «сухого веса» и прогнозирования вероятности интраоперационных осложнений, связанных с явлениями гипергидратации, недостаточно. К стандартному обследованию относится только биохимический анализ крови, показывающий уровень калия, магния, креатинина, мочевины, гематокрита, МНО, бикарбоната.

В результате исследования было установлено, что на развитие сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде также влияет повышенный уровень магния, сниженный бикарбонат. Кроме того, необходимо выполнять биоимпедансометрию больного, находящегося на хроническом гемодиализе, для оценки степени гидратации, а также эхо-кардиографию (с подсчетом левопредсердного индекса LAVi).

В шестой главе было проведено экспериментальное исследование на 33 лабораторных животных (крысы вида Вистар), целью которого являлось доказательство эффективности применения как системного, так и локального применения витамина D3 на репаративное ремоделирование костной ткани на фоне терминальной ХБП. Срок эксперимента 35 дней после формирования костного дефекта в надацетабулярной области $\varnothing 2$ мм.

После проведения необходимых при поступлении в виварий карантинных мероприятий для лабораторных животных исследование было проведено в несколько этапов (табл. 5). В ходе эксперимента животные содержались на стандартном лабораторном пищевом рационе и свободном потреблении воды.

Таблица 5. Этапы экспериментального исследования на лабораторных животных

Этап исследования	Группа А (15 особей) без ХБП	Группа В (18 особей) ХБП	Этап исследования
I этап — первичный забор анализов крови II этап — операция «костный дефект» III этап — вывод животных + забор анализов крови и гистологического материала	А1 контрольная А2 – системное введение vit D А3 – локальное введение vit D	В1 контрольная В2 – системное введение vit D В3 – локальное введение vit D	I этап — первичный забор анализов крови II этап — операция «ХБП левая почка» III этап — операция «ХБП правая почка» IV этап – операция «костный дефект» V этап – вывод животных + забор анализов крови и гистологического материала

Анализируя результаты лабораторных исследований показателей крови крыс в части, касающейся изменений кальций-фосфорного обмена и диагностики нарушений его гормональной регуляции, были изучены колебания уровней ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на разных этапах эксперимента, а также собственно кальция и фосфора. Отмечается статистически значимая разница ($p \leq 0,05$) в уровне кальция крови между животными, которым витамин D_3 вводился системно, и двумя другими подгруппами (без витамина D_3 и локальное введение витамина D_3). Причем уровень кальция был значимо больше у крыс с системным применением $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ как при терминальной стадии ХБП, так и у интактных животных. При оценке изменений уровня фосфора крови разницы в показателях между подгруппами получено не было, однако отмечено существенное увеличение фосфора ($p < 0,001$) у крыс с терминальной стадией ХБП, что вполне логично, так как гиперфосфатемия является одним из первых проявлений кальций-фосфорного обмена при хронической почечной недостаточности.

Необходимо отметить, что после второго этапа экспериментального исследования определялось незначительное снижение показателей ПТГ в обеих группах, особенно среди крыс подгрупп В, у которых применялась методика системного введения витамина D_3 . Это может быть связано с кумулятивным эффектом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который проявлялся с 21-го дня эксперимента и отсутствовал у контрольной подгруппы животных, а также был менее выражен в подгруппе А (локальное применение витамина D_3). Наконец, анализируя динамику изменений витамина D_3 в сыворотке крови крыс, были получены

достоверные ($p < 0,05$) снижения данного показателя у животных с терминальной ХБП между подгруппами контрольных грызунов. Это объясняется снижением или полным отсутствием выработки фермента альфа-гидроксилазы, который синтезируется почками в нормальных условиях и отсутствует при прогрессировании ХБП. Показатели уровня витамина D_3 между подгруппами В и С статистически не отличались в обеих группах исследования.

На рисунке 10 представлены динамические изменения лабораторных показателей сывороточного уровня $1,25(OH)_2D_3$ среди животных обеих групп исследования в зависимости от применявшейся методики введения витамина D_3 .

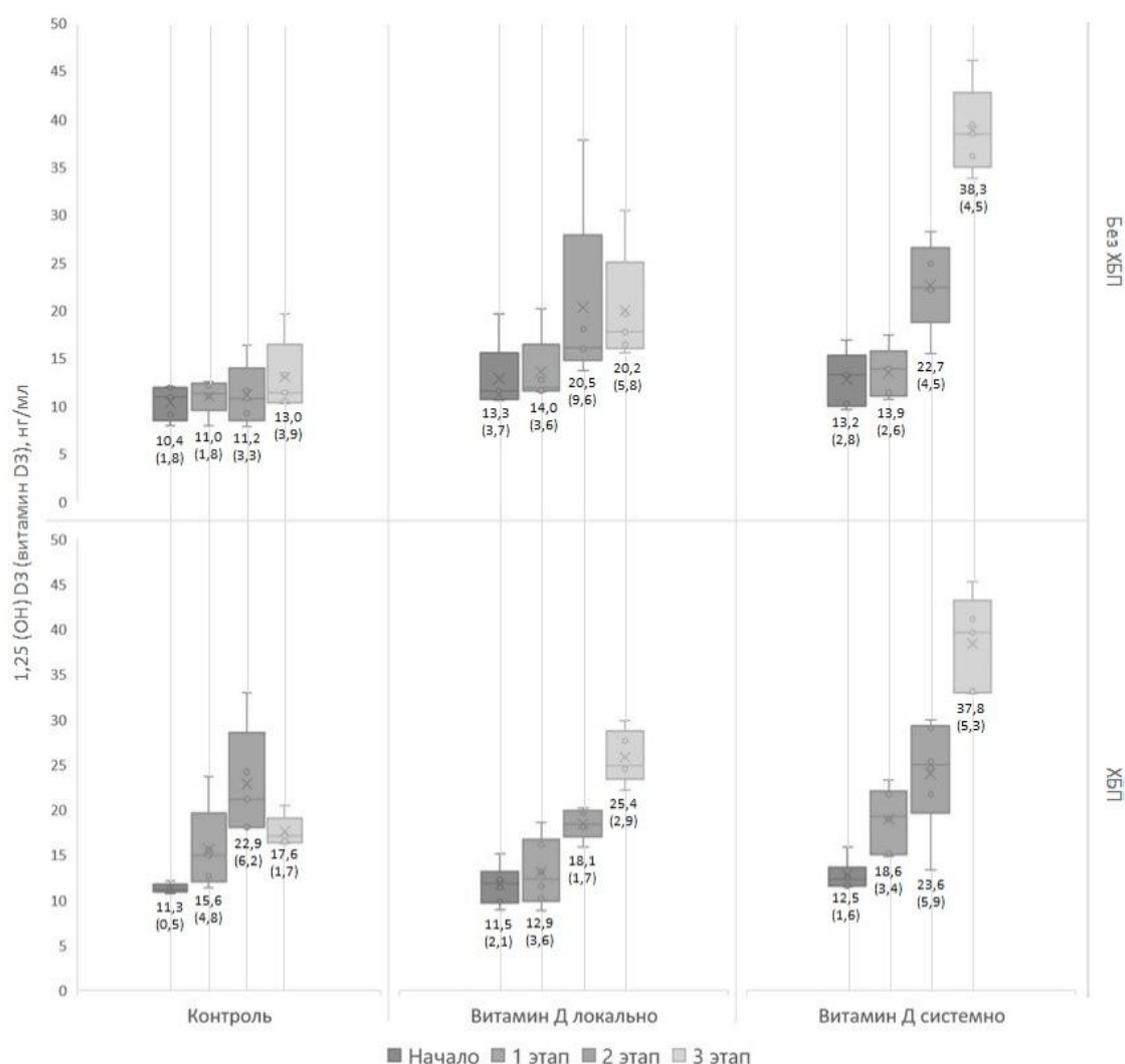


Рисунок 10. Показатели изменения сывороточного уровня $1,25(OH)_2D_3$ в разных экспериментальных группах в процессе исследования.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наиболее эффективным с точки зрения компенсации нарушений кальций фосфорного обмена, а также регуляторов ремоделирования костной ткани крыс является системное применение $1,25(OH)_2D_3$. При этом эффективность однократного локального

применения витамина D₃ составляет 24,25% от возможно максимального при постоянном системном введении.

При сравнении гистологических препаратов контрольных животных, т.е. на которых не оказывали местного или системного воздействия витамином D₃, можно было проследить изменения процессов костеобразования под воздействием терминальной стадии ХБП. С учетом непродолжительного по времени срока эксперимента (суммарно 35 дней) нам удалось проанализировать изменения процессов ремоделирования кости при разных условиях (наличие/отсутствие ХБП) только в первой и начале второй фазы костеобразования, классифицируемых как активация и резорбция. Продолжительность данных этапов занимает примерно 1 месяц, а с учетом агрессивного воздействия на фильтрационную функцию почек крыс (удаление 8/9 почечной ткани) резко снижается выживаемость животных во время эксперимента.

Для получения гомогенных результатов исследования крысы контрольной группы (без ХБП) выводились из эксперимента также не позднее 35-го дня с момента формирования костного дефекта. Основными маркерами изменения процессов ремоделирования костной ткани крыс в зоне костного дефекта, определяемыми гистоморфометрическими методами, являлись:

- OV (osteoid volume) – объем остеоида, определяемый в %;
- диаметр костных трабекул в мкм;
- N. Ob (number of osteoblasts) – количество остеобластов, определяемое в 1 мм²/см³;
- Ob.S (osteoblast surface) – площадь периметра губчатой кости, покрытой активными остеобластами в %;
- N. Oc (number of osteoclasts) – количество остеокластов, определяемое в 1 мм²;
- наличие (+) или отсутствие (-) воспалительных клеток и инфильтратов.

При этом первые 4 показателя характеризуют параметры костеобразования, а последние 2 показателя – параметры остеорезорбции. Измерения всех гистоморфометрических изменений проводились согласно рекомендациям American Society of Bone and Mineral Research Histomorphometry Nomenclature Committee (комитет по гистоморфометрической номенклатуре Американского общества по исследованию костей и минералов (Parfitt A.M., 1987).

В первой группе исследования у контрольных крыс отмечалось отсутствие статистически значимой разницы практически по всем показателям костеобразования и остеорезорбции между подгруппой контроля (А) и

подгруппой животных, которым витамин D вводился локально (А3) в костный дефект. Отмечена незначительная разница в усилении интенсивности ремоделирования ($p=0,09$), а также снижения проявления местных воспалительных изменений среди крыс подгруппы А3 по сравнению с подгруппой контроля. По остальным параметрам системное введение витамина D (подгруппа В) позволяло получать наилучший эффект усиления не только репаративного ремоделирования костной ткани в области дефекта, но и физиологического ремоделирования.

Во второй группе крыс, которым первично было выполнено моделирование хронической почечной недостаточности хирургическим методом, значимые отличия были получены только в показателях количества остеобластов (N.Ob), площади губчатой кости, покрытой активными остеобластами (Ob.S) и диаметре костных трабекул. Наилучшие значения указанных выше параметров костеобразования с достоверностью ($p<0,05$) отмечались у животных, которым применялась системная терапия витамином D в послеоперационном периоде. Наименьшее проявление воспалительных изменений в костной ткани и межтрабекулярном пространстве отмечалось при локальном введении витамина D.

В седьмой главе были изучены отдаленные и среднесрочные результаты у 211 (65,5%) человек, наблюдавшихся в клинике ПСПбГМУ им. акад. акад. И.П. Павлова с 2014 по 2019 г. Пациенты были разделены на три группы исследования, в зависимости от характера и локализации патологии опорно-двигательного аппарата. В первой группе исследования пациентам с травмами и патологическими изменениями области тазобедренного сустава выполнялось первичное эндопротезирование. Во второй группе исследования пациентам с травмами и патологическими изменениями коленного сустава в 64,5% случаев выполнялось первичное эндопротезирование, в 35,5% случаев – операции на связочном аппарате (в основном на разгибательном — сухожилие четырехглавой мышцы бедра и собственная связка надколенника). В третьей группе пациентам применялись различные виды остеосинтеза костей и консервативного лечения при патологических переломах различной локализации. Полученные результаты хирургического и консервативного лечения оценивались дважды в течение первого года (6, 12 месяцев), а затем один раз через год после выписки из стационара. Проводилась комплексная клиничко-рентгенологическая оценка проведенного лечения, а также определяли индекс социальной адаптации по Бартелу. Функциональный статус пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов оценивался согласно опроснику Oxford Hip and Knee Score. Степень выраженности

болевого синдрома и удовлетворенность проведенного лечения оценивались на основании 10-балльной ВАШ (визуально-аналоговой шкалы).

Средний возраст среди всех 211 пролеченных больных составил 53,8 (SD – 12,4) лет, что является значимо меньше по сравнению с результатами анкетирования пациентов, представленных в главе 3 (средний возраст 58,4 (SD - 13,4) лет). Кроме того, при сравнении гендерного состава пролеченных и анкетированных больных, отмечается изменение показателей в сторону увеличения количества мужчин (54,0% мужчин против 46,0% женщин, наблюдавшихся стационарно; и 49,2% мужчин против 50,8% женщин, подвергшихся анкетированию). Увеличение количества госпитализированных пациентов мужского пола связано с показателями травматизма, чаще отмечавшегося среди мужчин. На рисунке 11 представлены данные относительно общих сроков госпитализации среди пациентов всех групп исследования.

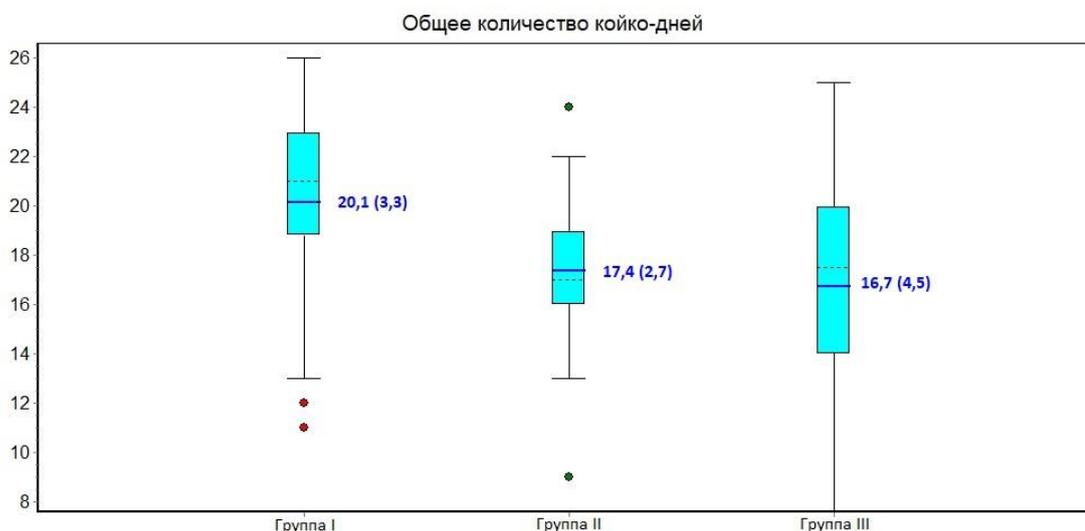


Рисунок 11. Показатели общих сроков госпитализации в группах исследования

Самую многочисленную группу оперированных больных с терминальной стадией ХБП составили больные с патологией тазобедренного сустава и проксимального отдела бедра – 81 пациент, которым выполнялось первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. Средние сроки послеоперационного наблюдения составили 32,1 (SD-13,2) месяцев.

Из 81 операции первичной артропластики тазобедренного сустава в 65% случаев использовалась гибридная, в 30% – цементная и в 5% – бесцементная фиксация компонентов эндопротеза. Статистически значимой разницы по полу, срокам гемодиализа до операции и общему количеству осложнений между разными типами фиксации компонентов эндопротеза получено не было. Средний возраст больных с цементной фиксацией составил 57,7 (SD – 10,2) лет,

с гибридной – 49,3 (SD – 11,2) лет, и с бесцементной – 38,0 (SD – 1,4) года, $p < 0,05$ при сравнении показателей между собой.

Функциональные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава по шкале OHS улучшились у пациентов, которым была использована цементная фиксация обоих компонентов эндопротеза на 9,5 баллов: с 14,5 (SD – 4,7) до 24,0 (SD – 8,5) баллов через 6 месяцев и на 14,6 баллов – с 14,5 (SD – 4,7) до 29,1 (SD – 10,7) через 24 месяца. У пациентов с гибридной фиксацией компонентов эндопротеза (бесцементный ацетабулярный и цементный бедренный компонент) результаты по шкале OHS улучшились на 10,5 баллов: с 13,8 (SD – 3,8) до 24,3 (SD – 9,2) баллов) через 6 месяцев и на 14,2 балла – с 13,8 (SD – 3,8) до 28,0 (SD – 9,8) баллов) через 24 месяца. Среди пациентов с бесцементной фиксацией обоих компонентов эндопротеза улучшение показателей по шкале OHS через 6 месяцев составило 16,1 балл: с 12,8 (SD – 3,6) до 28,9 (SD – 9,5) баллов, что существенно выше по сравнению с показателями пациентов с цементной и гибридной фиксацией. Однако через 12 месяцев у 3 пациентов (75%) развились осложнения, которые повлияли также на функциональные результаты, и показатели по OHS снизились до 12,3 (SD – 16,5) баллов. Таким образом, применение компонентов бесцементной фиксации требует более длительного и глубокого анализа. При анализе степени выраженности боли по шкале ВАШ после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава получено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение данного показателя с 7,0 (SD – 1,0) до 1,3 (SD – 1,6) баллов.

Показатели социальной адаптации и зависимости от сторонней помощи среди пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава улучшились более чем на 30%, средние показатели индекса Бартела в послеоперационном периоде остаются низкими (70,9 баллов, SD – 13,1 балл). При этом внутри группы между разными типами фиксации компонентов эндопротеза получены статистически значимые отличия в показателях до и после эндопротезирования тазобедренного сустава только у больных с цементной и гибридной фиксацией.

Во второй группе исследования под наблюдением находилось 60 пациентов с патологией коленного сустава на фоне ренальной остеодистрофии. Из числа пациентов с деформирующим артрозом коленного сустава 30 (66,6%) больным было выполнено первичное эндопротезирование коленного сустава, а 15 (33,4%) пациентов было пролечено консервативно. В 80% случаев (24 пациента) встречались варусные деформации, в 20% случаев (6 пациентов) – вальгусные. Отличительной особенностью эндопротезирования коленного сустава у гемодиализных пациентов является использование модульных большеберцовых компонентов, которые обеспечивают распределение

равномерных нагрузок между вкладышем и металлическим компонентом эндопротеза и металлическим компонентом и метаэпифизарным отделом проксимального отдела большеберцовой кости. Значимые отличия ($p < 0,05$) получены только между типом деформации (варус/вальгус) и частотой имплантаций более связанных металлоконструкций (PS и LCCK). Необходимость в усилении связанности большеберцового компонента относительно бедренного за счет выступа на вкладыше (PS или LCCK прокладка) было обусловлено плохим состоянием мягкотканых параартикулярных тканей, в первую очередь, мышц и коллатеральных связок, что не обеспечивало стабильности сустава во фронтальной плоскости.

Среднее значение функционального состояния коленного сустава у пациентов, находившихся на хроническом гемодиализе, до выполнения первичного эндопротезирования составляло 10,4 (SD - 2,4) балла по шкале Oxford Knee Score, что значительно ниже по сравнению с предоперационными показателями среди больных обычной популяцией. В течение первых 12 месяцев с достоверностью $p < 0,05$ показатели OKS улучшались в среднем до 28,1 (SD – 10,1) баллов. При оценке степени выраженности боли до операции средние значения у всех пациентов, подвергшихся эндопротезированию коленного сустава, по шкале ВАШ составили 7,3 (SD – 0,9) баллов, через год после операции – 1,4 (SD – 1,5) баллов, $p < 0,001$. Динамика улучшения выраженности боли составила более 80%. Степень социальной адаптации и зависимости в повседневной жизни согласно индексу Бартела среди пациентов, которым была выполнена первичная артропластика коленного сустава на фоне терминальной стадии ХБП, улучшилась на 13,5% – с 63,0 (SD – 14,6) баллов до 71,5 (SD – 15,4) баллов через год после операции.

С целью разработки периоперационного алгоритма проведения первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе были проанализированы результаты 126 больных (1-я и 2-я группы). У 53-х из них (42,06%) человек отмечались различные осложнения. Из 126 человек уровень витамина D₃ менее 20 нг/мл был у 46 (36,5%) человек. Относительный риск развития осложнений (RR) при выраженном дефиците витамина D₃ (показатель менее 20 нг/мл) составляет 3,112 (95% ДИ 2,027–4,777) и отношение шансов (OR) 9,096 (95% ДИ 3,944–20,979). При уровне витамина D₃ от 20 до 30 нг/мл относительный риск (RR) развития осложнений снижался и составлял – 2,522 (95% ДИ 1,315–4,832), с отношением шансов (OR) 4,152 (95% ДИ 1,716–10,047). При уровне витамина D₃ от 30 нг/мл до 40 нг/мл относительный риск (RR) развития осложнений был еще ниже и составлял 1,774 (95% ДИ 0,652–4,828) и отношение шансов (OR) – 2,391 (95% ДИ 0,165–9,291).

Также была обнаружена прямая корреляционная связь умеренной силы по критерию Пирсона ($r^2=0,663$; $p<0,05$) между функциональными показателями по шкале Oxford и величиной витамина D₃ в сыворотке крови после операции (рис. 12). Чем ниже уровень витамина D₃ в послеоперационных анализах пациента, находящегося на хроническом гемодиализе, тем хуже функциональные результаты.

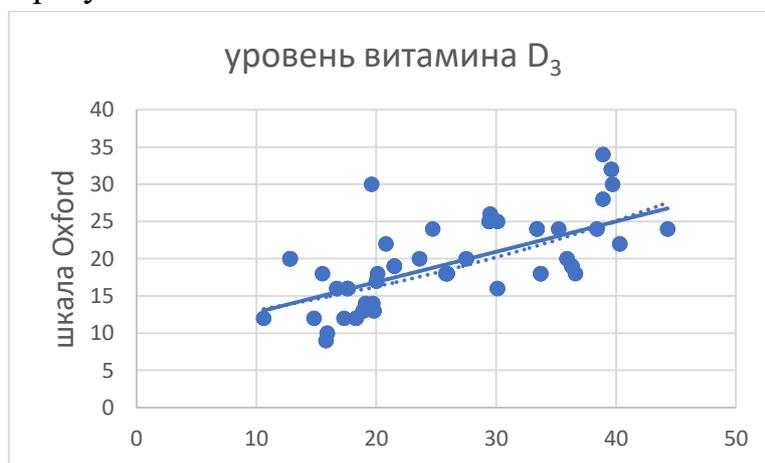


Рисунок 12. Показатели корреляции Пирсона ($r^{xy}=0,663$, $p<0,05$) между величиной сывороточного уровня витамина D₃ и функциональным результатом по шкале Oxford

Учитывая данные показатели, нами был разработан алгоритм периоперационного ведения больного, находящегося на хроническом гемодиализе, при выполнении первичного эндопротезирования тазобедренного и/или коленного сустава (рис. 13).

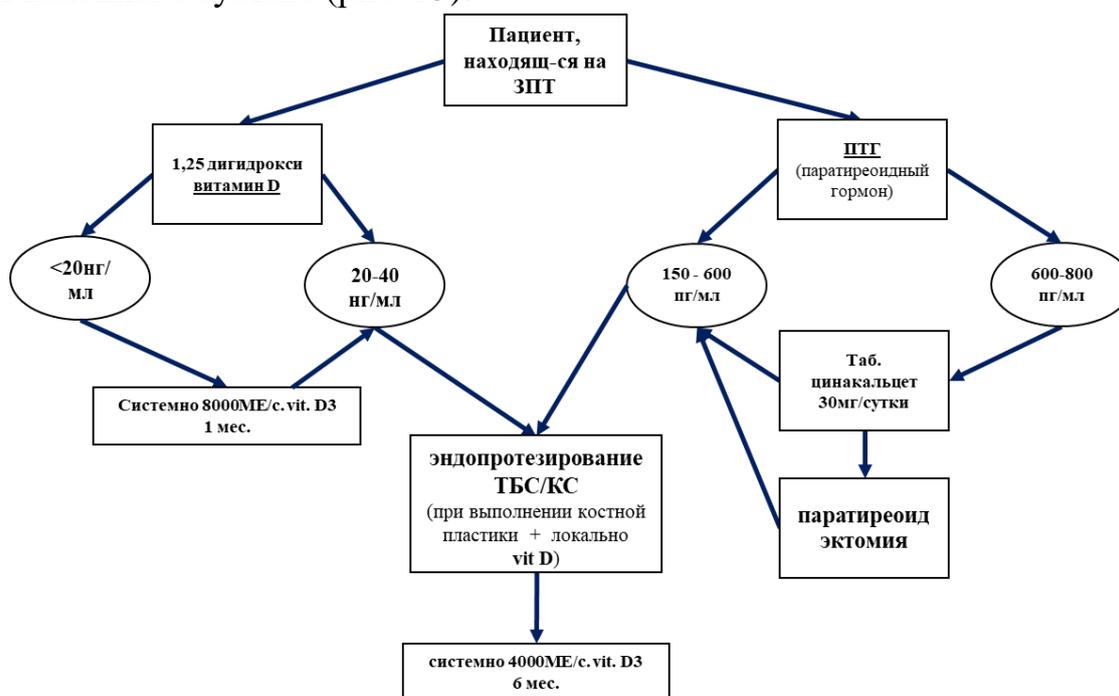


Рисунок 13. Алгоритм периоперационного ведения больного, находящегося на хроническом гемодиализе, при выполнении эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Согласно предложенному алгоритму, у каждого пациента, получающего хронический гемодиализ, перед проведением эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, помимо выполнения основных диагностических мероприятий и предоперационной подготовки, необходимо добиваться уровня показателей витамина D₃ в диапазоне от 20 до 40 нг/мл и паратиреоидного гормона в диапазоне от 150 до 600 пг/мл. В первом случае таких показателей, как правило, удается добиться путем системного применения больших доз активной формы витамина D₃ в течение месяца перед операцией. Во втором случае снижение уровня ПТГ возможно либо путем длительного (более месяца) применения кальцимитетиков (таблетки цинакальцет 30 мг/сутки) либо путем выполнения паратиреоидэктомии. Необходимо также отметить, что при сложных случаях первичного эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов у данной категории пациентов при наличии костных дефектов, которые требуют применения костной пластики, наилучшие результаты отмечаются при дополнительном локальном использовании витамина D₃ согласно предложенному нами способу (патент РФ №2672370 от 07.02.2018 года). В послеоперационном периоде рекомендуется также в течение длительного времени (до 6 месяцев) продолжить системную терапию (4000 МЕ/сутки) витамином D₃ вне зависимости от степени выраженности дефицита данного показателя.

Среди общего количества пациентов 3-ей группы исследования, 42 больным были выполнены различные виды остеосинтеза на костях верхних и нижних конечностей, еще 11 человек пролечены консервативно. В структуре травматических повреждений, преобладали переломы бедренной кости, в основном за счет проксимального его отдела (40%), а также переломы плечевой кости и области плечевого сустава (23%), и переломы стопы и области голеностопного сустава (13%). В структуре выполненных операций на костях верхних и нижних конечностей преобладали метод накостного остеосинтеза над интрамедуллярным. Степень выраженности боли по ВАШ у пациентов с переломами верхних и нижних конечностей статистически не отличалась до начала лечения. В среднем показатели по ВАШ снижались на 4,8 баллов после лечения переломов верхних конечностей и на 5,0 баллов после лечения переломов нижних конечностей ($p > 0,05$). Однако при анализе степени выраженности болевого синдрома у оперированных пациентов было получено достоверное снижение показателей ВАШ на 75,3%. Среднее значение ВАШ до операции 8,1 (SD – 0,7) балла, после операции 2,0 (SD – 1,6) балла ($p < 0,001$). Анализируя результаты индекса Бартела у оперированных пациентов, были

получены значимые отличия между показателями до и после операции, а улучшение данного индекса составило 24,0%.

При анализе показателей выживаемости пациентов в сроки до 5 лет в зависимости от метода лечения среди всех больных, которым применялось консервативное и оперативное лечение, получены существенные различия между этими двумя методами лечения (рис. 14). Так, при проведении хирургического вмешательства при различных травмах, их последствиях или дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата общая пятилетняя выживаемость составляет 68,0%. При отказе в оперативном лечении общая пятилетняя выживаемость значительно ($p < 0,001$) ниже и составляет 27,0%.

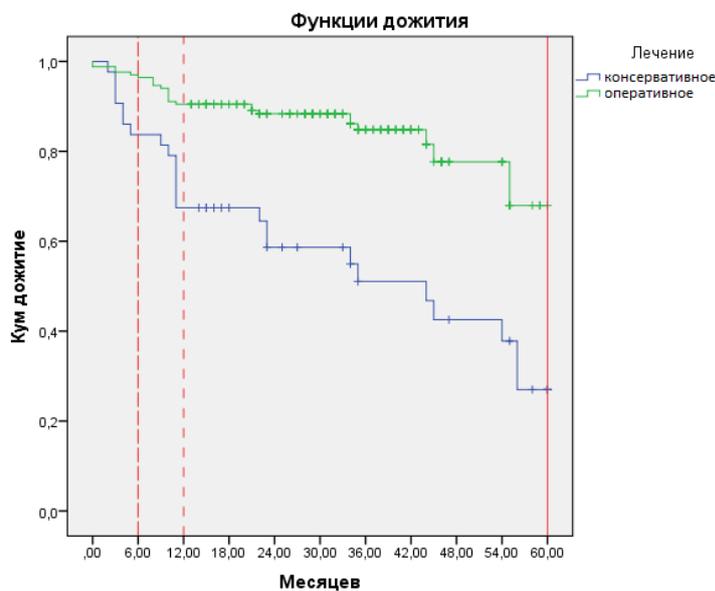


Рисунок 14. Кривая выживаемости по Каплану – Мейеру в зависимости от метода лечения: консервативного или оперативного

В структуре общесоматических осложнений преобладали сердечно-сосудистые, которые развились в 46 (21,8%) случаев суммарно, вне зависимости от типа оперативного лечения или его отсутствия. Также отмечена высокая частота тромбэмболических осложнений – 13 (6,1%) случаев, которые включали не только тромбозы глубоких/поверхностных вен нижних конечностей или мелких ветвей легочной артерии, но и тромбозы артериовенозных фистул, установленных для проведения процедуры гемодиализа.

Среди оперированных пациентов 1-й и 2-й групп исследования довольно часто встречались инфекционные осложнения (8,1%), кровотечения (9,01%) и перипротезные переломы (8,1%). Частота инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов суммарно составила

8,1% (9 случаев). В структуре ортопедических осложнений пациентов 3-й группы исследования в равной степени преобладали посттравматические деформации (31%) и ложные суставы (31%).

В заключении изучения клинической части диссертационного исследования была произведена итоговая оценка результатов предложенных методик кровесбережения, тромбопрофилактики, оценки волемического статуса, а также периоперационного ведения с применением высоких доз активных метаболитов витамина D₃ с расчетом относительных рисков и отношением шансов. В таблице 6 представлены показатели относительного риска RR с 95% ДИ и р-значением для указанных выше параметров.

Таблица 6

Показатели рисков развития различных ортопедических и общесоматических осложнений при не выполнении предложенных периоперационных алгоритмов

	RR	95% ДИ	р-значение
Риск кровотечений (интраоперационных ортопедических)	6,5	0,868 – 10,182	$p \leq 0,05$
Риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений (тромбозы фистул, вен нижних конечностей)	2,083	0,42 – 10,343	$p \leq 0,05$
Риск сердечно-сосудистых осложнений (нарушения ритма, ишемические осложнения)	3,29	0,99 – 10,95	$p < 0,05$
Риск ортопедических осложнений (инфекции, расшатывание металлических компонентов, переломы, вывихи)	1,58	0,99 – 2,5	$p < 0,05$

Таким образом, в завершении подведены итоги проведенной научной работы, представлены достоверные сведения по решению всех, поставленных в начале исследования, задач, и проведено краткое обсуждение полученных результатов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в СПб показатели ортопедической заболеваемости составляли 19,6%, травматизма – 27,3%, при этом патологические переломы встречались в 27,7% случаев, что значительно выше по сравнению с больными обычной популяцией. Основными локализациями переломов были повреждения костей области голеностопного сустава (13,2%), кисти (11,8%), области тазобедренного сустава (7,1%). В структуре ортопедической патологии преобладали дегенеративно-дистрофические заболевания тазобедренного сустава (30%), коленного сустава (25%) и позвоночника (12%).

2. В условиях современно оснащенных ГД-центров отмечается недостаточный охват данной популяции пациентов скринингом патологии ОДА. Установлены низкие показатели выполнения лучевых методов

диагностики: рентгенографии (35,8%), МСКТ (13,15%), МРТ (13,03%) и денситометрии (36,3%), при наличии показаний у пациентов, получающих хронический гемодиализ. Несмотря на необходимость лабораторного контроля показателей костного обмена, доля пациентов, регулярно выполняющих исследования уровня ПТГ составила 36,3%, сывороточного витамина D – 42,8%.

3. Установленное на основании построения дискриминантного анализа статистически значимое ($p < 0,05$) влияние величины индекса Хаунсфилда, уровня витамина D, фибриногена, костной фракции щелочной фосфатазы, а также ПТГ на риск развития ортопедических осложнений у профильных пациентов, позволило научно обосновать алгоритм периоперационного обследования в условиях стационара в зависимости от нозологической формы с высокой степенью специфичности (83,6%) и чувствительности (93,7%).

4. Установлены ключевые патологические состояния больных, находящихся на хроническом гемодиализе, влияющие на развитие ранних периоперационных осложнений: риск кровотечений на фоне хронической анемии и нарушений системы гемостаза увеличивается в 2,7 раз; риск тромбоэмболических осложнений при избыточном накоплении в крови прокагулянтов – в 1,5-2 раза; недооценка волемического статуса и степени гидратации организма накануне операции также увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений.

5. Разработанный алгоритм снижения периоперационной кровопотери у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, позволил существенно снизить суммарную кровопотерю на 43,2% ($p < 0,05$) и количество переливаемых гемокомпонентов в 1,6 раз ($p < 0,05$). Схема периоперационного ведения пациентов ортопедического профиля с использованием низкомолекулярных гепаринов во время процедуры гемодиализа и в междиализные дни снизила риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений в 2.1 раза (95% ДИ 0,42-10,34). Для объективной оценки волемического статуса накануне оперативного вмешательства необходимо дополнительно применять ЭхоКГ и биоимпендансометрию.

6. В экспериментальной модели ХБП, проведенной на лабораторных крысах вида Wistar, впервые доказано преимущество системного введения витамина D₃ в отношении интенсивности ремоделирования костной ткани в зоне дефекта, в сравнении с его локальным использованием, которое продемонстрировало значимое снижение перифокальных воспалительных проявлений, более выраженное у животных с терминальной стадией ХБП ($p < 0,05$). Полученные данные позволили сформулировать показания для локального применения витамина D в клинической практике.

7. У пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, вне зависимости от диагностированной патологии ОДА оперативное лечение значительно улучшает ($p < 0,001$) показатели 5-летней выживаемости (68,0%) в сравнении с консервативным ведением (27,0%), снижает риск общесоматических осложнений с 55,8% до 35,1%. На частоту развития осложнений достоверно влияла продолжительность гемодиализа до лечения ($p < 0,05$), возраст ($p < 0,01$), а также ИМТ ($p < 0,05$)

8.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие информативной базы по частоте, распространенности и особенностям костно-суставной патологии среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в отдельно взятом регионе РФ, позволяет внедрить в структуру оказания медицинской помощи данным пациентам дополнительные медико-экономические стандарты, направленные на улучшение качества диагностики и лечения больных с терминальной стадией ХБП.

2. Проведение комплексных диагностических мероприятий на уровне гемодиализных центров, направленных на раннее выявление патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, позволяет существенно снизить частоту общесоматических, инфекционных и ортопедических осложнений.

3. Рутинное применение метода МСКТ для определения плотности костной ткани (согласно индексу Хаунсфилда) при патологии тазобедренного и коленного суставов у пациентов гемодиализного профиля позволяет не только детализировать диагноз, но и выполнять прогнозирование ортопедических осложнений согласно разработанной формуле.

4. Применение разработанного алгоритма кровесбережения, подразумевающего последовательное применение эритропоэтина, конъюгированных эстрогенов и десмопрессина при проведении ортопедических оперативных вмешательств у пациентов, длительное время получающих хронический гемодиализ, значительно снижает риск периоперационных кровотечений и объем интраоперационной кровопотери. Кроме того, уровень гематокрита у больных гемодиализного профиля является ключевым лабораторным показателем, напрямую коррелирующим с объемом операционной кровопотери.

5. Отказ от проведения тромбопрофилактики нефракционированным гепарином накануне операции и в раннем послеоперационном периоде и переход на низкомолекулярные гепарины в стандартной дозировке, рассчитанной на вес пациента, находящегося на хроническом гемодиализе, значительно снижает относительный риск тромбоэмболических осложнений, а также частоту геморрагических проявлений на фоне антикоагулянтной терапии в раннем послеоперационном периоде.

6. Для определения полноценной характеристики волемиического статуса находящегося на хроническом гемодиализе пациента перед плановой операцией травматолого-ортопедического профиля, кроме стандартных биохимических показателей водно-электролитного баланса (калий, магний, бикарбонат, креатинин, мочеви́на), необходимо выполнять биоимпендансометрию (степень гипергидратации, уровень внутри- и внеклеточной жидкости) и эхокардиографическое исследование (индекс LAVi – left atrial volume index, диаметр нижней полой вены, конечный диастолический объем).

7. Проведение импакционной костной пластики дна вертлужной впадины при эндопротезировании протрузионного коксартроза у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, в комбинации с системным и локальным применением активной формы витамина D₃ (альфакальцидол) по разработанному нами способу эффективно влияет на процессы регенерации губчатой костной ткани в дефекте вертлужной впадины, снижает частоту инфекционных осложнений и улучшает результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава.

8. Системная терапия большими дозами витамина D₃ в течение 6 месяцев после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов значительно улучшает качество жизни, функциональные показатели по шкале Oxford, снижает степень выраженности болевого синдрома по ВАШ и увеличивает степень социальной адаптации пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

9. С учетом высоких показателей распространенности костно-суставных повреждений и ортопедических заболеваний у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, а также частотой осложнений, сроков стационарного лечения и летальности, обоснована целесообразность в концентрации данных больных в специализированных центрах, обладающих не только всем спектром высокотехнологичной медицинской помощи, но и современными аппаратами для проведения качественной процедуры гемодиализа, а также специалистами узкого профиля: нефролог, кардиолог, эндокринолог.

ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выполненная научная работа позволила реализовать поставленную цель диссертационного исследования - разработать и обосновать систему ранней диагностики и лечения патологических повреждений и деформаций костей и суставов у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Дальнейшая разработка этой научной темы представляется целесообразной и перспективной. Наибольший интерес представляют исследования возможности

рутинного применения активных метаболитов витамина D₃ в клинической практике в комбинации с другими лекарственными средствами, направленными на усиление процессов костеобразования, а также объективной рентгенологической оценки ремоделирования костной ткани не только в зоне дефекта, но и в отдаленных участках скелета. С этой целью необходимы дальнейшие исследования с применением микрокомпьютерной томографии, а также количественной МСКТ.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г., Николаев И.К. Применение Ривароксабана (Ксарелто) в качестве препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов пожилого возраста с переломами бедренной кости различной локализации // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. - 2012. Т. XIX, №4. С. 55-58.**
- 2. Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г. Применение Дабигатрана Этексилата (Прадакса) у пациентов с закрытыми переломами бедра и голени // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2014. Т. XXI, №2. С. 65-68.**
- 3. Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г. Опыт применения прямых пероральных антикоагулянтов после интрамедуллярного остеосинтеза при переломах бедренной и большеберцовой костей в условиях травматологического стационара // Травматология и ортопедия России. 2014. №4. С. 99-103.**
- 4. Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г., Усубалиев К.Н. Остеосинтез переломов шейки бедренной кости: динамический бедренный винт (DHS) или мини-инвазивная система Targon FN // Травматология и ортопедия России. 2015. №3. С.12-21.**
- 5. Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г., Усубалиев К.Н. Эндопротезирование тазобедренного сустава при чрезвертельных переломах у пациентов пожилого возраста в стационаре скорой медицинской помощи // Скорая медицинская помощь. 2015. №4. С. 77-79.**
- 6. Дулаев А.К., Цед А.Н., Усубалиев К.Н., Ильющенко К.Г., Муштин Н.Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у**

- пациентов пожилого возраста // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016. Т. XXIII, №2. С. 54-58
7. Цед А.Н., Дулаев А.К. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2018-№2. С.146-153
 8. Дулаев А.К., Цед А.Н., Муштин Н.Е. Применение транексановой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018. Т. 177, №4. С. 47-51.
 9. Цед А.Н., Дулаев А.К., Муштин Н.Е., Ильющенко К.Г., Шмелев А.В. Эндопротезирование протрузионного коксартроза у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018. Т. 177, №6. С. 73-76.
 10. Цед А.Н., Дулаев А.К., Фильченко И.А., Муштин Н.Е. Особенности влияния различных форм витамина D на костную-суставную систему // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2018. Т. XXV, №2. С. 19-31
 11. Цед А.Н., Дулаев А.К., Муштин Н.Е., Ильющенко К.Г., Шмелев А.В. Среднесрочные результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек // Травматология и ортопедия России. – 2019. №2. С. 44-54.
 12. Цед А.Н., Дулаев А.К., Муштин Н.Е., Матросов А.А., Ильющенко К.Г., Шмелев А.В. Влияние анемии на объем кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2019. Т.178, №4. С. 52-57.
 13. Петрова Е.Н., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Цед А.Н. Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов // Альманах клинической медицины. 2019. 47(3) С. 251 - 265.
 14. Цед А.Н., Смирнов А.В., Дулаев А.К., Румянцев А.Ш., Ананьев А.Н. Патологические повреждения костей и суставов у больных на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге // Нефрология. 2019 Т.23, №6. С.73-82.

15. Цед А.Н., Дулаев А.К., Муштин Н.Е., Тишков А.В. Особенности диагностики костно-суставной патологии при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2019. Т. XXVI, №2. С. 28-36.
16. Муштин Н.Е., Дулаев А.К., Цед А.Н., Леднев А.А., Ильющенко К.Г., Шмелев А.В. Применение Десмопрессина и конъюгированных эстрогенов для уменьшения объема кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2019. Т. XXVI, №3. С. 57-63.
17. Патент РФ №2610861 Способ фиксации костных отломков при эндопротезировании чрезвертельных переломов бедренной кости / А.К. Дулаев, А.И. Ходин, А.Н. Цед, М.И. Бобрин, Ю.В. Рефицкий, В.С. Пивнюк, К.Н. Усубалиев – заяв. 21.04.2015, опубл. 16.02.2017., бюл. № 5.
18. Патент РФ №2617810 Способ костной аутопластики проксимального отдела бедра при эндопротезировании чрезвертельных переломов / А.К. Дулаев, А.И. Ходин, А.Н. Цед, М.И. Бобрин, Ю.В. Рефицкий, В.С. Пивнюк, К.Н. Усубалиев, И.Г. Джусоев – заяв. 02.07.2015, опубл. 26.04.2017., бюл. № 12.
19. Патент РФ №2672370 Способ замещения дефекта дна вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе / А.К. Дулаев, А.Н. Цед, Н.Е. Муштин, К.Г. Ильющенко, А.В. Шмелев Шмелев – заяв. 07.02.2018, опубл. 14.11.2018., бюл. № 32.
20. Патент РФ №2707366 Способ реконструкции проксимального отдела бедренной кости у пациентов, получающих хронический гемодиализ / А.К. Дулаев, А.Н. Цед, Н.Е. Муштин, К.Г. Ильющенко, А.В. Шмелев – заяв. 24.05.2019, опубл. 26.11.2019., бюл. № 33.