

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЦЕД

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ

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

14.01.15 — Травматология и ортопедия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
профессор
Дулаев
Александр Кайсинович

Санкт-Петербург - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СТРУКТУРА КОСТНО-СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (обзор литературы).....	16
1.1. Эпидемиология состояния проблемы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата у пациентов с терминальной стадией ХБП.....	17
1.2. Патофизиологические процессы развития ренальной остеоартропатии.....	21
1.2.1. Патогенез ренальной остео дистрофии при хроническом гемодиализе.....	25
1.2.2. Патогенез ренальной остео дистрофии у реципиентов с функционирующим трансплантатом почки.....	28
1.2.3. Диализный амилоидоз с поражением костей и суставов.....	29
1.2.4. Роль витамина D ₃ в развитии почечной остео дистрофии и артропатии.....	32
1.3. Переломы костей верхних и нижних конечностей у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии.....	36
1.4. Эндопротезирование крупных суставов у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.....	44
1.5. Резюме.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1. Дизайн диссертационной работы.....	53
2.2. Формирование диагностических групп пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.....	56
2.2.1. Методика оценки рентгенологических изменений у пациентов диагностических групп исследования.....	59
2.2.2. Методика анализа микроэлементного состава костной ткани пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.....	63
2.3. Анализ основных периоперационных показателей пациентов, получающих заместительную почечную терапию.....	64
2.4. Дизайн экспериментальной работы на лабораторных животных..	69

2.5. Особенности формирования групп пациентов, получающих хронический гемодиализ, с отдаленными результатами лечения.....	75
2.6. Статистический анализ результатов диссертационного исследования.....	78
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ.....	80
3.1. Анализ регистра данных заместительной почечной терапии Российского диализного общества.....	80
3.2. Результаты анкетирования пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в Санкт-Петербурге, по распространенности патологии костно-суставной системы.....	85
3.3. Частота и структура травматизма среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в Санкт-Петербурге (по результатам анкетирования).....	95
3.4. Физическая активность и качество жизни пациентов травматолого-ортопедического профиля, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге.....	103
3.5. Резюме.....	110
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ	112
4.1 Современные проблемы определения наиболее важных лабораторных и инструментальных показателей патологии костно-суставной системы у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.....	112
4.2 Особенности лабораторных и инструментальных методов диагностики костно-суставных повреждений у пациентов, находящихся на гемодиализе в Санкт-Петербурге (по результатам анкетирования)	116
4.3 Результаты анализа рентгенологических методов исследования пациентов разных диагностических групп.....	121
4.4 Результаты анализа лабораторных показателей пациентов разных диагностических групп	132
4.5 Результаты анализа микроэлементного состава организма пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе	137

4.6 Прогностические алгоритмы влияния основных костно-специфических лабораторных и инструментальных показателей на результаты хирургического лечения142

4.7 Резюме147

ГЛАВА 5. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, ПОЛУЧАЮЩИХ
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ.....149

5.1. Основные проблемы периоперационного периода у пациентов, получающих хронический гемодиализ, в ортопедии.....149

5.2 Особенности периоперационной кровопотери и способы ее снижения среди пациентов, получающих хронический гемодиализ151

5.2.1 Характеристика пациентов в исследовательских группах, связанных с необходимостью оптимизации технологии периоперационного кровесбережения.....153

5.2.2 Результаты применения конъюгированных эстрогенов, десмопрессина и комбинации препаратов в разных группах исследования.....158

5.2.3 Алгоритм уменьшения периоперационной кровопотери у пациентов ортопедического профиля, получающих хронический гемодиализ.....162

5.3. Проблемы антикоагулянтной терапии и профилактика тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде среди пациентов, получающих хронический гемодиализ165

5.3.1 Результаты применения различных схем антикоагулянтной терапии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.....167

5.4 Периоперационные особенности оценки волемического статуса пациентов, получающих хронический гемодиализ178

5.4.1 Влияние различных схем оценки волемического статуса на развитие периоперационных осложнений180

5.5 Резюме185

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АКТИВНОЙ ФОРМЫ ВИТАМИНА D₃ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ НА
КРЫСАХ187

6.1 Исследования системного и местного применения метаболитов витамина D в экспериментальных моделях на животных	187
6.2 Общая характеристика групп исследования.....	196
6.3 Результаты биохимических изменений кальций-фосфорного обмена и костно-суставной патологии крыс на разных сроках эксперимента	200
6.4 Результаты гистологического исследования процессов ремоделирования губчатой костной ткани подвздошных костей крыс в зоне дефекта в разных подгруппах исследования	205
6.5 Резюме	215
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ	216
7.1 Общая характеристика пролеченных пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии.....	216
7.2 Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов, получавших хронический гемодиализ	223
7.3 Результаты эндопротезирования коленного сустава у пациентов, получавших хронический гемодиализ	238
7.4 Алгоритм периоперационного ведения пациента с терминальной стадией почечной недостаточности при выполнении эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава	250
7.5 Результаты применения различных видов остеосинтеза при переломах костей верхних и нижних конечностей у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе	255
7.6 Структура осложнений после различных видов оперативного и консервативного лечения пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе	265
7.7 Резюме	283
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	285
ВЫВОДЫ	303
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	305
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	308
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	309
ПРИЛОЖЕНИЕ	344

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Ежегодно во всем мире количество пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, неизменно увеличивается (Смирнов А.В. с соавт., 2008; Шутов Е.В., 2010; Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2014; 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 раза (с 165 до 284 человек на 1 млн населения) (Земченков А.Ю. с соавт., 2018; Thomas B. et al., 2015). По данным T. 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 хронической болезни почек (ХБП). В связи с этим существенно увеличилось количество различных оперативных вмешательств у данных больных, в том числе и ортопедического профиля. Однако в отечественной и зарубежной литературе встречаются лишь разрозненные публикации, касающиеся результатов 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 последней редакции практических рекомендаций KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 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 показатели длительности госпитализации и летальности (Практические рекомендации KDIGO..., 2011; Danese M.D. et al., 2006; Beaubrun A.C. et al., 2013; Maravic M. et al., 2014; Tentori F. et al., 2014; Hansen D. et al. 2016). 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 частоту 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), 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 у больных, находящихся на ЗПТ, находится в диапазоне от 39% до 60%.

До сих пор остается целый ряд нерешенных проблем, связанных с проведением ортопедических оперативных вмешательств у пациентов, получающих хронический 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

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 и снижение воспалительных изменений 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

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 значимо 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.

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 систему мероприятий, направленных на уменьшение объема периоперационной кровопотери, тромбопрофилактику и коррекцию волемического статуса для снижения периоперационных осложнений и показателей летальности.

4. Коррекция дефицита 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертации, соответствуют формуле специальности 14.01.15 — «травматология и ортопедия».

Личный вклад автора

Диссертационная работа является самостоятельным авторским трудом, содержащим новые научные подходы к диагностике и лечению костно-суставной патологии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Автор провел поиск и 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. Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, выполнял обследование пациентов с использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, принимал личное участие в операциях и оценке клинических результатов лечения. 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.

Апробация работы

По результатам диссертационной работы выполнено более 20 докладов на международных и отечественных научно-практических конференциях различных уровней. 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.

Реализация 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 1 зарубежная печать. Получено 4 патента РФ на изобретения. Кроме того, автором диссертации написано 2 монографии и 2 учебно-методических пособия.

Результаты, полученные в процессе диссертационного исследования, внедрены в практическую работу клиники травматологии и ортопедии ФГБОУ ВПО «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 используются в процессе обучения на кафедре травматологии и ортопедии ФГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» студентов, ординаторов и аспирантов, а также врачей травматологов-ортопедов, проходящих циклы усовершенствования по программам дополнительного образования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 347 страницах машинописного текста, состоит из введения, семи глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Иллюстративный материал диссертационной работы представлен 61 таблицей и 151 рисунком. Список литературы содержит 308 источников, из них 62 отечественных и 246 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

СТРУКТУРА КОСТНО-СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Проблема диагностики и лечения пациентов с нарушениями кальций-фосфорного обмена на фоне терминальной стадии ХБП приобрела особую актуальность на рубеже XX–XXI веков. Хронические неинфекционные заболевания, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, метаболический синдром и хроническая болезнь почек, ежегодно являются основными причинами смертности пациентов, а также резкого снижения качества жизни, утраты трудоспособности. Несмотря на появление новых высокотехнологичных методов лечения, снизить частоту заболеваемости ХБП на сегодняшний день не удастся. В то же время развитие медицинской науки и фармакологии в конце XX века заложило основы для разработки новых высокоэффективных и доступных методов профилактики, позволяющих существенно замедлить прогрессирование хронических заболеваний почек, снизить риск развития осложнений и затраты на лечение.

На сегодняшний день основными осложнениями у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, являются, с одной стороны, сердечно-сосудистые заболевания, проявляющиеся в кальцификации сосудистых стенок, а с другой стороны – заболевания опорно-двигательного аппарата, проявляющиеся в деминерализации костной ткани и формировании остеопении, остеомалации, остеопороза.

Нарушения минерального и костного обмена (МКН) – одно из самых распространенных осложнений ХБП. На сегодняшний день предложенный термин «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП)» подразумевает тесно связанные между собой лабораторные изменения, нарушения обмена костной ткани и процессы внекостной кальцификации, которые могут

иметь как самостоятельное проявление, так и встречаться в различных комбинациях.

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.

1.1. Состояние проблемы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата у пациентов с терминальной стадией ХБП

Распространённость ХБП в различных странах мира в 2010–2015 гг., по данным литературы, составляет 12–18% вне зависимости от территориального расположения региона, его финансово-социального благополучия и системы здравоохранения (Нефрология. Национальное руководство, 2009; Национальные рекомендации, 2012; Шутов А.М., 2014). Так, в США эти показатели достигают 15%, в странах Европы (Нидерланды, Норвегия, Испания) — от 12 до 17%, в Японии — 18,7%, в Конго — 12,4%, Китае — 14% (Levey A.S. et al., 2010; Leite A.A. et al., 2011). В нашей стране признаки ХБП встречаются у трети пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в том числе у 36% больных в возрасте старше 60 лет и у 16% пациентов трудоспособного возраста (Добронравов В.А. с соавт., 2004; Смирнов А.В. с соавт., 2005; Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2009).

ХБП имеет половую и возрастную предрасположенность, а также зависит от наличия и тяжести таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия. Распространённость ХБП среди женщин составляет 12,6%, среди мужчин — 9,7%; встречаемость в возрасте ≥ 60 лет – 39,4%, от 40 до 59 лет – 12,6%, от 20–39 лет – 8,5%. При этом признаки ХБП чаще встречаются среди людей без среднего образования (22,1%), чем в популяции со средним и высшим образованием (15,7%) (United States Renal Data System, 2010; Fink H.A. et al., 2012).

Оказание медицинской помощи больным с терминальной стадией ХБП требует огромных финансово-материальных затрат, что связано как с 3–4-разовыми еженедельными процедурами гемодиализа для каждого больного, так и с процедурой трансплантации почки, предполагающей не только индивидуальный подбор донора, но и пожизненную иммуносупрессивную терапию. По ориентировочным подсчетам, в начале 2000-х годов во всем мире на программы диализа ежегодно выделялось около 70–75 млрд долларов (Хуе J.L. et al., 2001).

По данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, на 31.12.2015 г. в России заместительную почечную терапию (ЗПТ) получали 44 136 пациентов с терминальной стадией ХПН. Темп прироста больных в 2015 г. по отношению к предыдущему году составил 11,6%, что является несколько бóльшим показателем по сравнению с 2010–2014 гг. (10,8%) и по-прежнему опережает среднемировые значения, что в целом характерно для стран с недостаточной обеспеченностью ЗПТ. Показатель распространенности, то есть количество обеспеченных ЗПТ больных в пересчете на 1 млн населения, в декабре 2015 г. в среднем по России возрос до 301,2. Учитывая такие темпы прироста количества пациентов, нуждающихся в хроническом гемодиализе, увеличилось и количество гемодиализных центров в нашей стране. К концу 2015 г. в России работало 218 гемодиализных центров на основе частно-государственного партнерства, что составляет 49,5% от их общего числа (Ершов Д.Л., 2013).

Если затрагивать экономическую сторону вопроса, то лечение одного пациента, который находится на пожизненном гемодиализе, обходится бюджету Российской Федерации в 1–1,5 млн руб. в год в зависимости от региона. При этом одна трансплантация донорской почки, согласно тарифам, установленным Минздравом РФ по каналу высокотехнологичных видов медицинской помощи, составляет на сегодняшний день около 900 тыс. руб. Согласно данным регистра Общества трансплантологов, в России за последние годы производилось до 7,3 пересадок донорской почки на 1 миллион населения в год (Готье С.В. с соавт., 2014).

В связи с этим в настоящее время в нашей стране наблюдается постепенное внедрение в практику новых принципов формирования государственных и частных медицинских организаций, в том числе в сфере оказания гемодиализной помощи, растет число новых центров, работающих на основе принципов государственно-частного партнерства (Мухаметзянов И.Ш., 2001; Ершов Д.Л., 2013; Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2014). Одной из основных причин, влияющих на создание таких отделений, является недостаточное количество государственных ресурсов, необходимых для быстрого лечения больных с хронической почечной недостаточностью (Смирнов А.В. с соавт., 2005; Ершов Д.Л., 2013; Ибрагимов А.И. с соавт., 2015). По состоянию на конец 2015 г. отмечается перевес в сторону частных гемодиализных центров по сравнению с государственными, а также настораживает приверженность пациентов к получению процедур гемодиализа в платных центрах.

Серьезной проблемой во многих регионах нашей страны по-прежнему является недостаточное обследование пула больных, получающих заместительную почечную терапию, на предмет нарушений со стороны костно-суставной системы и опорно-двигательного аппарата. Например, уровень паратиреоидного гормона измеряется только у 88,8% пациентов, тогда как адекватная диагностика и коррекция минерально-костных нарушений должны быть неотъемлемым компонентом диализной терапии. Измерение С-реактивного белка доступно лишь для 79,3% пациентов, а определение фибрина и особенно его предшественника фибриногена – для 71,2% (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2014). Отсутствие диагностики этих важнейших маркеров воспаления делает невозможным своевременное распознавание инфекционных осложнений, особенно после ортопедических операций.

Оценку плотности костной ткани, диагностику остеопороза и определения риска связанных с ним переломов костей необходимо выполнять уже на ранних стадиях развития болезни. Для оценки МПК в настоящее время применяются рентгеновская, ультразвуковая денситометрия и количественная компьютерная томография (QCT). Однако не стоит забывать, что при выполнении

высококачественной мультиспиральной компьютерной томографии различных областей скелета можно определять индекс плотности костной ткани по классификации Хаунсфилда (HU-Haunsfield Union) (Misch С.Е., 1990). Денситометрия является «золотым стандартом» диагностики нарушений минеральной плотности костной ткани. Современным видом денситометрии является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Диагностика остеопороза у пациентов с терминальной ХБП вызывает трудности. До сих пор не существует единой точки зрения на этот вопрос. Дело в том, что данная популяция пациентов имеет совокупность различных нарушений метаболизма костной ткани, объединенных термином «почечная остеодистрофия» (Hodsman A.B., 2001).

Мнения различных экспертов варьируют от применения классического алгоритма диагностики остеопороза до утверждения, что ни переломы, ни критерии минеральной плотности кости, предложенные ВОЗ, не могут использоваться для диагностики остеопороза в данной популяции, так как все формы почечной остеодистрофии могут приводить к переломам или иметь низкий Т-критерий, а диагноз остеопороза у пациентов с ХБП должен устанавливаться в первую очередь путем исключения всех форм почечной остеодистрофии с помощью биохимических исследований или костной биопсии и подтверждением низкого объема трабекулярной кости (Miller P.D., 2005).

Лечение минеральных и костных нарушений при терминальной стадии ХБП, согласно национальным рекомендациям МКН-ХБП (2012), должно быть направлено на коррекцию уровней фосфатов и кальция сыворотки крови, снижение уровня паратиреоидного гормона, а в особо тяжелых случаях – выполнение паратиреоидэктомии. Кроме того, особое внимание при проведении профилактики и лечения повреждений опорно-двигательного аппарата на сегодняшний день уделяется витамину D₃. В частности, для улучшения результатов ортопедических операций рекомендуется применять фосфат-связывающие препараты, альфакальцидол, кальцимитетики, препараты железа и эритропоэтина (при развитии ренальной анемии) (Мурылев В.Ю. с соавт., 2018). Также особое

внимание уделяется проведению пред- и послеоперационной терапии гемодиализом (Кавалерский Г.М. с соавт., 2016). На сегодняшний день в общедоступных литературных отечественных и зарубежных источниках имеются скудные данные о результатах хирургического лечения повреждений и заболеваний костей, суставов, позвоночника у пациентов, находящихся на ЗПТ. Однако интерес к данной проблеме возрастает из года в год.

1.2. Патофизиологические процессы развития ренальной остеоартропатии

Патогенетические механизмы, развивающиеся при терминальной стадии болезни почек, приводят к тяжелым осложнениям со стороны опорно-двигательного аппарата, которые можно разделить на две группы.

К первой группе можно отнести почечную (или ренальную) остеодистрофию, а также ее варианты — остеомалацию, адинамическую (или апластическую) костную болезнь, фиброзно-кистозный остейт, смешанную уремическую остеодистрофию, ко второй группе — диализный костно-суставной амилоидоз (рис. 1.1). Также выделяют еще две подгруппы заболеваний, которые развиваются у пациентов, находящихся на ЗПТ — алюминиевая костная болезнь, которая развивается в результате отложения ионов алюминия вдоль костных трабекул, что также приводит к снижению качества костной ткани и риску получения патологического перелома. Данный вид ренальной остеопатии начинает проявляться у пациентов, длительное время находящихся на гемодиализе с применением не очень качественных растворов диализатов (проточная, а не дистиллированная вода). В настоящее время алюминиевая костная болезнь практически не встречается. Вторая подгруппа — метастатическая кальцификация, наиболее тяжело проявляющаяся в кальцификации аорты и коронарных артерий, которая может привести к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что является основной причиной смерти пациентов. Кроме того, метастатическая внекостная кальцификация способна вызвать серьезные осложнения в послеоперационном периоде (KDOQI clinical practice guidelines, 2003; Mathew A. et al., 2008).

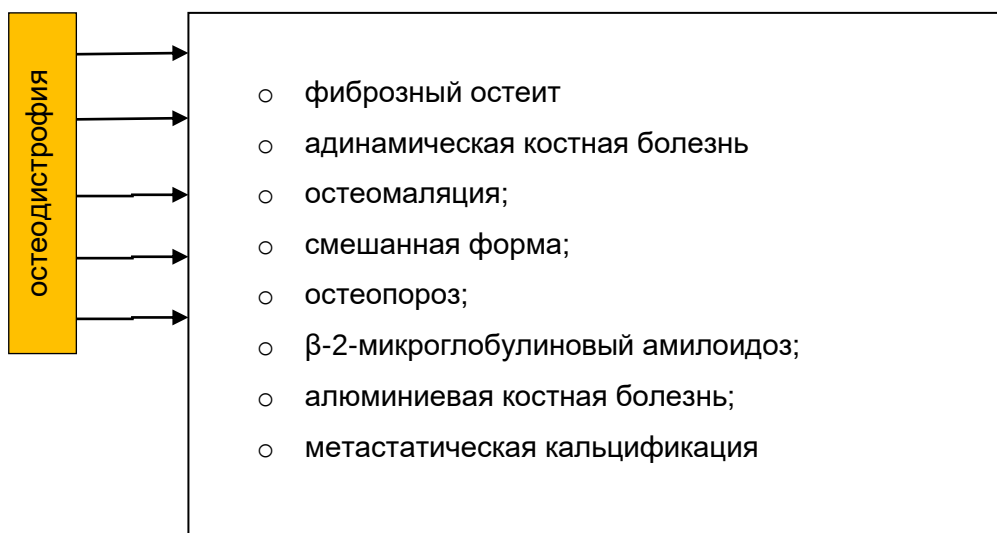


Рисунок 1.1. Спектр почечной остеоартропатии

Нарушения минерального обмена и патология опорно-двигательного аппарата, объединяемые термином «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек» (МКН-ХБП), являются тяжелым осложнением хронической болезни почек, причиной высокой смертности и снижения качества жизни пациентов.

Согласно последним Национальным рекомендациям МКН-ХБП от 2012 г., ренальная остеопатия — системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся посредством одного или комбинацией следующих состояний:

- отклонениями в метаболизме фосфатов, фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы и витамина D;
- нарушениями обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста и прочности кости;
 - кальцификацией сосудов и/или мягких тканей (НГ).

Термин «ренальная остеодистрофия» рекомендуется использовать для обозначения патологических изменений костей, связанных исключительно с МКН-ХБП (Moe S. et al., 2006).

«Золотым стандартом» диагностики ренальной остеодистрофии является биопсия костей. Для классификации и интерпретации результатов биопсии костей используются три основных гистологических признака: обмен, минерализация, объем (bone turnover, mineralisation and volume — TMV), которые позволяют определить тип ренальной остеодистрофии и, соответственно, дальнейшую тактику лечения (Moe S. et al., 2006) (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Классификация ренальной остеодистрофии по системе TMV

Bone turnover (обмен)	Mineralization (минерализация)	Volume (объем)
Низкий	Нормальная (типичная)	Низкий
Нормальный	Нарушенная (атипичная)	Нормальный
Высокий		Высокий

Костный обмен (bone turnover) отражает скорость костного ремоделирования, которое в норме представляет собой синхронизированный процесс между резорбцией и формированием кости. Обновление костной ткани регулируется гуморально (посредством различных гормонов, факторов роста), а также посредством механических стимулов (например, при осевой нагрузке на кость), которые влияют на восстановление, дифференцировку и активность остеокластов и остеобластов (Moe S. et al., 2006).

Минерализация характеризуется кальцификацией костного коллагена при ремоделировании костной ткани. Причины патологической (или атипичной) минерализации включают в себя нарушения обмена витамина D₃, дефицит минеральных веществ, ацидоз и алюминиевую интоксикацию.

Объем определяется как количество кости на единицу ткани. Факторы, влияющие на объем кости, включают возраст, пол, расовые и генетические

особенности, питание, эндокринные нарушения, механические стимулы, нервные и гуморальные влияния.

Соответственно классификации TMV выделяют следующие типы почечной остеодистрофии, которые наблюдаются у пациентов с хронической болезнью почек:

1. Остеомаляция (ОМ) характеризуется низкой скоростью костного обновления с патологической минерализацией. Костный объем бывает сниженным или средним в зависимости от тяжести и продолжительности заболевания, а также от факторов, влияющих на костную ткань. Остеомаляция возникает на начальных стадиях ХБП (Но L.T., Sprague S.M., 2002).

2. Адинамическая костная болезнь описывается как патология с низкой скоростью костного обновления и уменьшенным костным объемом при нормальной минерализации. Считается, что адинамическая болезнь костей связана с относительно низким уровнем паратгормона (Но L.T., Sprague S.M., 2002). Превалирование адинамической болезни костей в структуре почечной остеодистрофии у пациентов с ХБП, наблюдаемое в последнее время, может быть связано с чрезмерно агрессивным лечением препаратами кальция и аналогами витамина D₃.

3. Болезнь костей, связанная с умеренным гиперпаратиреозом (mild hyperparathyroid-related bone disease), и фиброзный остейт (osteitis fibrosa или advanced hyperparathyroid-related bone disease) в настоящее время являются различными категориями, но по своей природе представляют собой патологические состояния со средней и высокой скоростью обновления костей и любым объемом костей в зависимости от тяжести заболевания (Moe S. et al., 2006).

Смешанная уремическая остеодистрофия (mixed uremic osteodystrophy) определяется как патология с высокой скоростью обновления костей, атипичной минерализацией и нормальным костным объемом.

Таким образом, классификация TMV точно описывает разнообразие патологических изменений костей у пациентов с ХБП.

1.2.1. Патогенез ренальной остеодистрофии при хроническом гемодиализе

Классическая концепция патогенеза ренальной остеодистрофии при ХБП подробно описана в литературе и предполагает повышение концентрации фосфатов в крови вследствие нарушения выведения фосфатов почками (Ho L.T., Sprague S.M., 2002).

Дистрофия почечной ткани и гиперфосфатемия, развивающиеся при ХБП, приводят к снижению продукции кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D₃) — важнейшего регулятора кальциевого гомеостаза. Нарушение выработки кальцитриола приводит к развитию вторичной гипокальциемии (Ho L.T., Sprague S.M., 2002). Гипокальциемия совместно с гиперфосфатемией, в свою очередь, вызывают активацию компенсаторной секреции паратгормона, направленной на повышение почечной экскреции фосфора и коррекции уровня кальция (Nikodimoroulou M., Liakos S., 2011). Снижение уровня кальция в 2 раза приводит к повышению экспрессии паратгормона в 5 раз (Habener J.F. et al., 1975). Доказано, что поддержание уровня ПТГ в пределах от двукратного до четырехкратного превышения нормы позволяет предотвратить развитие двух основных форм остеодистрофии — фиброзного остейта и адинамической костной болезни (Moe S. et al., 2006). Вторичный гиперпаратиреоз широко распространен среди пациентов с ХБП, частота его встречаемости достигает 50–60%.

Предполагается, что при повышении концентрации паратгормона и гиперфосфатемии происходит повышение экспрессии фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) (Lavi-Moshayoff V. et al., 2010; Silver J., Naveh-Manly T., 2013). В норме FGF-23 вырабатывается остеоцитами и остеобластами и принимает участие в повышении экскреции фосфатов почкам вместе с ингибированием синтеза кальцитриола (Silver J., Naveh-Manly T., 2013). При прогрессировании ХБП FGF-23 ингибирует функцию остеобластов через индукцию фактора Dickkopf-1 (DKK-1), который является ингибитором сигнального пути WNT/ β -catenin

(Carrillo-López N. et al., 2016). Известно, что сигнальный путь WNT/ β -catenin необходим для активации пролиферации и дифференцировки остеобластов и для угнетения прогениторных элементов — адипоцитов и хондроцитов (Carrillo-López N. et al., 2016). Кроме того, сигнальный путь WNT/ β -catenin определяет экспрессию остеобластами и остеоцитами антиостеокластического фактора OPG (Baron R., Kneissel M. et al., 2013).

Несмотря на снижение бета-катенина у пациентов с ХБП, наблюдается повышение ингибитора сигнального пути WNT/ β -catenin — склерозина (Graciolli F.G. et al., 2017). Таким образом, на сегодняшний день существует гипотеза о наличии альтернативного паракринного способа угнетения сигнального пути WNT/ β -catenin (Wesseling-Perry K. et al., 2017), связанного с повышением экспрессии склерозина и независимого от фактора роста фибробластов ввиду отсутствия колокализации склерозина и FGF-23 (Graciolli F.G. et al., 2017).

Помимо активации экспрессии FGF-23 паратормоном имеется местная регуляция его экспрессии белками-ингибиторами, специфичными для остецитов, включая dentin matrix protein-1 (DMP-1), конъюгированный с phosphate-regulating endopeptidase X-linked (или PHEX). Ввиду установленного у пациентов с ХБП компенсаторного повышения экспрессии склерозина PHEX и DMP-1 существуют предположения о нарушении функции fibroblast growth factor receptor-1, через который опосредуется ингибирующее влияние PHEX и DMP-1 на экспрессию FGF-23. Вклад в повышенную концентрацию FGF-23 также может вносить снижение его клиренса почками при почечной недостаточности (Bell O. et al., 2005; Graciolli F.G. et al., 2017).

Таким образом, снижение секреции паратиреоидного гормона и ингибирование пути WNT/ β -catenin являются ключевыми моментами патогенеза почечной остеодистрофии, который приводит к нарушению соотношения синтеза и резорбции костной ткани (рис. 1.2). Современные исследования направлены на выявление возможности влияния на WNT/ β -catenin (Baron R. et al., 2013).

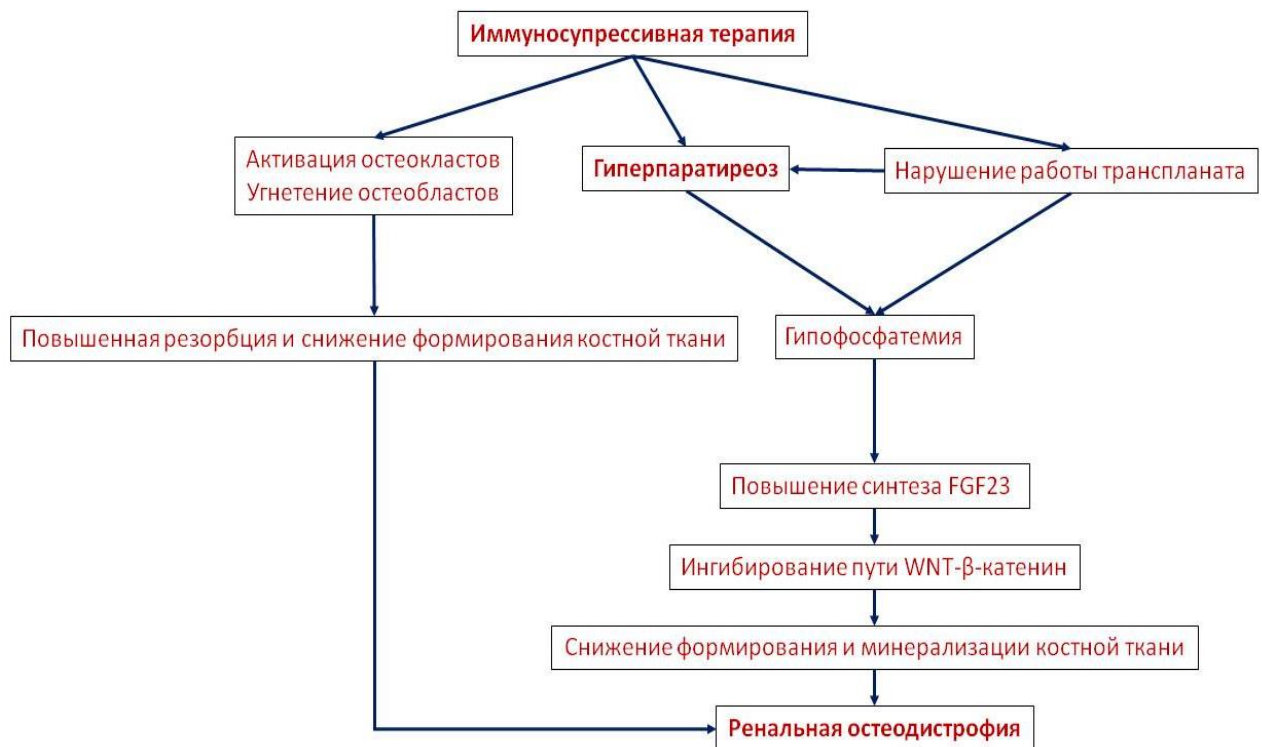


Рисунок 1.2. Патогенез развития ренальной остеодистрофии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе



Рисунок 1.3. Патогенез развития ренальной остеодистрофии у реципиентов аллогенной почки

1.2.2. Патогенез ренальной остеодистрофии у реципиентов с функционирующим трансплантатом почки

Рассматривая особенности ренальной остеодистрофии у пациентов с пересаженной почкой, важно отметить, что остеодистрофия протекает с наибольшей интенсивностью в первые 6–12 месяцев после трансплантации и затрагивает в особенности дистальные участки костей. В первые полгода после трансплантации почки пациенты имеют риск переломов костей – на 34% выше, чем у пациентов, получающих гемодиализ (Ball A.M., 2002), что может быть вызвано активной иммуносупрессивной терапией (Bouquegneau A. et al., 2016). Ренальной остеодистрофии после трансплантации почки также свойственно поражение трабекулярной зоны кости, обусловленное приемом глюкокортикостероидов (Monier-Faugere M.C. et al., 2000), тогда как до трансплантации почек происходит разрушение преимущественно коркового слоя кости, вызванное вторичным гиперпаратиреозом (Bouquegneau A. et al., 2016). N. Carrillo-López с соавторами (2000) при долгосрочном исследовании биоптатов кости после трансплантации установили, что ренальная остеодистрофия характеризуется наиболее тяжелым течением на 3–4-й год после трансплантации и улучшается со временем, достигая нормальных значений в течение 10 лет. Авторы выявили у пациентов с пересаженной почкой наличие смешанной остеодистрофии с высокой степенью обмена в сочетании со сниженным синтезом костной ткани и отсроченной минерализацией. Тем не менее, в связи с изменением терапевтических подходов к МБК и иммуносупрессивной терапии современный спектр ренальной остеодистрофии изменился. В настоящее время наиболее распространенными типами ренальной остеодистрофии у пациентов после трансплантации почек являются адинамическая болезнь костей и фиброзный остеит (Cruz E.A.S. et al., 2004; Lehmann G. et al., 2007).

К основным факторам, обуславливающим развитие ренальной остеодистрофии после трансплантации почек можно отнести наличие у пациента декомпенсированной МХН-ХБП до трансплантации и прогрессирование

остеопороза, связанное с приемом иммуносупрессивной терапии (Malluche H.H. et al., 2014).

Применение глюкокортикостероидов является ключевым фактором риска развития остеопороза после трансплантации почки, оказывая выраженный ингибирующий эффект на формирование костной ткани трабекулярной зоны (Monier-Faugere M.C. et al., 2000). Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию и дифференцировку остеобластов и вызывают апоптоза остеобластов и остеоцитов. Кроме того, глюкокортикоиды оказывают опосредованный эффект на костную ткань посредством снижения синтеза тестостерона, эстрогена и андрогенов надпочечников (Bouquegneau A. et al., 2016).

Ингибиторы кальциневрина могут способствовать развитию вторичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почек. Данные препараты увеличивают уровень паратгормона (Kirino S. et al., 2004; Bell O. et al., 2005), что через активацию остеокластов может повышать риск остеопороза (см. рис. 1.3).

Немаловажно, что течение ренальной остеодистрофии после пересадки почки также определяется функционированием трансплантата. Прогрессирование почечной недостаточности может приводить к ухудшению или развитию вторичного гиперпаратиреоза *de novo* с активным дефицитом витамина D, что вызывает изменения костей, аналогичные таковым до трансплантации (Malluche H.H. et al., 2014). Кроме того, повреждение трансплантата может возникать из-за приема нефротоксичных иммуносупрессивных препаратов (сиролимус, циклоспорин) (Burdmann E.A. et al., 2003; Tomlanovich S.J. et al., 2007).

1.2.3. Диализный амилоидоз с поражением костей и суставов

Диализный амилоидоз с поражением костей развивается обычно у пациентов, длительно находящихся на хроническом гемодиализе (более 6 лет) и характеризуется отложением на дистальных и проксимальных метаэпифизах костей, синовиальных оболочках амилоидных фибрилл бета-2-микроглобулина (Jadoul M. et al., 1998; Dember L.M., Jaber B.L., 2006). Данный подтип амилоидоза имеет клинические проявления в виде эрозивных и деструктивных

остеоартропатий, деструктивных спондилоартропатий, обычно затрагивающих шейный отдел позвоночника, повреждения мягких тканей кисти и лучезапястного сустава, проявляющиеся в виде синдрома карпального канала, а также формирования костных кист больших размеров, которые носят название «амилоидома» (Kuntz D. et al., 1984; Ross L.V. et al., 1991).

При амилоидном поражении тазобедренного сустава в шейке бедренной кости, а также в вертлужной впадине формируются мелкоочаговые костные кисты, которые могут приводить к патологическим переломам (рис. 1.4). J.P. Nuaux с соавторами еще в 1985 г. впервые описали отложение белка бета-2-микроглобулина после гистологического исследования патологически измененных шейки и головки бедренной кости.

При аккумуляции бета-2-микроглобулина в позвоночнике обычно в первую очередь поражаются межпозвонковые диски и примыкающие к ним замыкательные пластинки, что, в конечном итоге, приводит к появлению спинальной нестабильности на разных уровнях и неврологическому дефициту (Cuffe M.J. et al., 1994; Tsai T.T. et al., 2017). Деструктивная амилоид-ассоциированная спондилоартропатия является основной причиной нетрудоспособности данных пациентов.

Также описаны случаи отложения бета-2-микроглобулиновых гранул в мягких тканях предплечий, что приводит к развитию отека, хронического воспаления и как результат – к синдрому карпального канала (Ullian M.E. et al., 1989). Частота данного осложнения колеблется в пределах 20% среди пациентов, длительное время находящихся на хроническом гемодиализе.

Частота бета-2-микроглобулинового амилоидоза у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, во многом связана с самой процедурой гемодиализа. Во многих исследованиях отмечена особенность применения различных мембран для гемофильтрации и их влияние на развитие осложнений. Так, в исследовании S. Acciardo с соавторами (2012) доказано снижение показателей бета-2-микроглобулина в сыворотке крови у пациентов, подвергающихся процедуре высокопоточного гемодиализа с применением полисульфоновых мембран, в

отличие от привычных целлюлозных мембран. Это также является основной причиной, по которой костно-суставной амилоидоз реже развивается у пациентов, получающих перитонеальный гемодиализ.

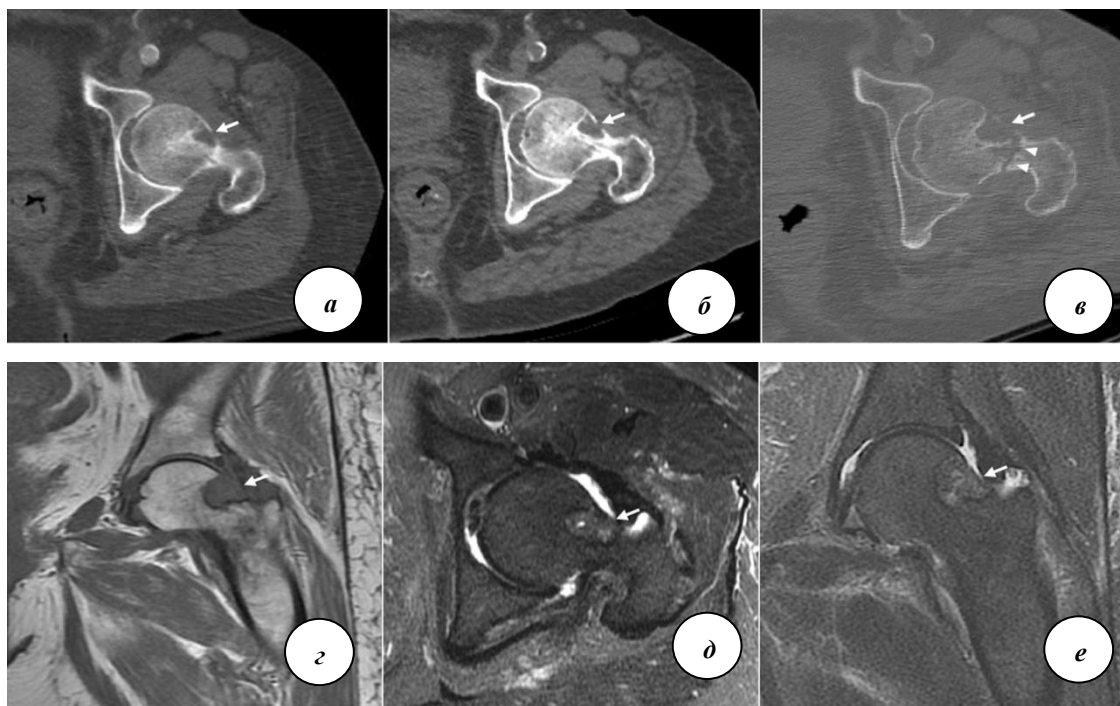


Рисунок 1.4. Изображение бета-2-микροглобулиновой амилоидомы в головке бедренной кости у пациента, находящегося на гемодиализе:

а, б, в — СКТ в динамике в течение 2 лет;

г, д, е — МРТ тазобедренного сустава в разных плоскостях.

Стрелками указана зона патологического перелома шейки бедренной кости

Диагностике диализного костно-суставного амилоидоза несправедливо придается мало значения. Определение бета-2-микροглобулина в сыворотке крови необходимо выполнять всем пациентам, находящимся более 5 лет на программном гемодиализе. А при наличии клинических проявлений в виде болевого синдрома тазобедренного, плечевого или лучезапястного суставов, а также позвоночника, выполнение СКТ и МРТ должно входить в перечень стандартных диагностических мероприятий. Тем не менее, наиболее информативным методом диагностики является биопсия пораженных фибриллами бета-2-микροглобулина мягких или костных тканей. Так, при иммуногистохимическом исследовании головки

бедренной кости четко определяются очаги деструкции губчатой костной с формированием амилоидных гранул (рис. 1.5).

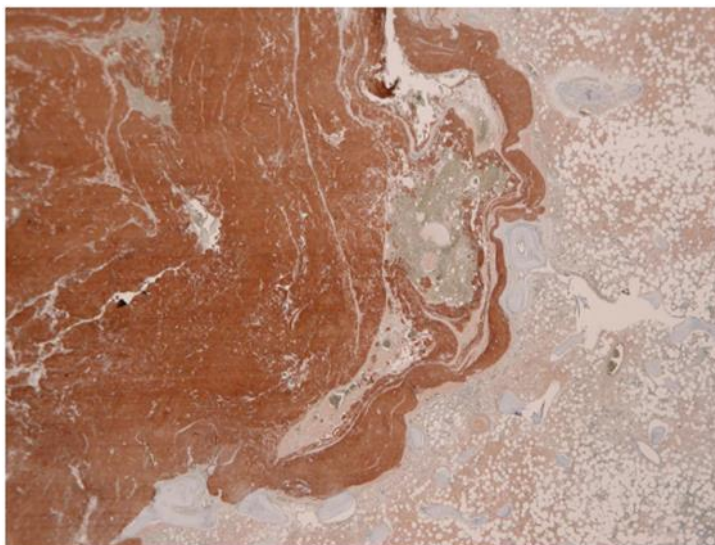


Рисунок 1.5. Иммуногистохимическое исследование головки бедренной кости ($\times 10$) с антителами к бета-2-микроглобулину, демонстрирующее деструкцию костной ткани и замещение ее массивными отложениями амилоида (коричневый цвет)

1.2.4. Роль витамина D₃ в развитии почечной остеодистрофии и артропатии

Как известно, витамин D₃ отвечает за процессы минерализации, играя ведущую роль в remodelировании костной ткани при переломах. Витамин D₃ непосредственно связан с метаболизмом костей. При дефиците витамина D₃ возрастает активность остеобластов и обмен костной ткани. Считается, что недостаток 1,25-дигидроксивитамина D влияет на изменения в субхондральном слое костных пластинок, которые могут приводить к патологии хрящей (Christodoulou S. et al., 2013).

Дефицит витамина D₃ часто ассоциируется с различными патологическими состояниями: сахарный диабет 2-го типа (Bashir F. et al., 2017; Rafiq S. et al., 2018), ожирение (Santos Araújo E.P.D. et al., 2017), сердечно-сосудистые заболевания (Pilz S. et al., 2009; Kienreich K. et al., 2013; Li K. et al., 2017), хроническая болезнь почек (Williams S. et al., 2009; Kim C.S., Kim S.W., 2014), которые нередко сопровождаются дегенеративными изменениями суставов (Leite A.A. et al., 2011;

Suri P. et al., 2012; Cheraghi-Sohi S. et al., 2013; Hochberg M.C. et al., 2013; Louati K. et al., 2015; Calvet J. et al., 2016).

Современные знания о патогенезе данных состояний не позволяют однозначно судить, является ли дефицит витамина D₃ следствием или причиной этих заболеваний, но достоверно известно, что нарушения опорно-двигательного аппарата при этих заболеваниях протекают особенно тяжело и хуже поддаются терапии.

Среди пациентов травматолого-ортопедических отделений, особенно у больных, которым проводится эндопротезирование крупных суставов (Maier G.S. et al., 2013), наблюдается сниженный уровень витамина D₃ по данным различных исследований (Breijawi N. et al., 2009; Lavernia C.J. et al., 2014; Inkrott B.P. et al., 2016; Maier G.S. et al., 2016). T. Goula с соавторами (2015) наблюдали дефицит витамина D₃ у 81,7% пациентов, готовящихся к артропластике коленного или тазобедренного сустава, тогда как только 18,3% этих пациентов имели достаточный уровень витамина D₃.

В литературе имеется достаточно много данных, свидетельствующих о взаимосвязи уровней 1,25-гидроксивитамина D₃ и тяжестью артроза коленного сустава (Al-Jarallah K.F. et al., 2011). A.P. Bergink с соавторами (2009) сообщают о более высоком риске прогрессирования остеоартрита коленного сустава у пациентов с алиментарным дефицитом витамина D₃. Однако уровни витамина D₃ не коррелировали с минеральной плотностью костной ткани у женщин в раннем климактерическом периоде, которые подвергались эндопротезированию тазобедренного сустава на фоне остеопороза (Glowacki J. et al., 2003). Такие данные подтверждаются исследованием S. Konstari с соавторами (2014), которые доказали отсутствие влияния низкого уровня 1,25(OH)D на риск развития остеоартрита коленного или тазобедренного сустава. Результаты двух длительных исследований, рассмотренных D.T. Felson с соавторами (2007), не позволяют сделать вывод о взаимосвязи уровней витамина D₃ и риском патологических изменений хряща при остеоартрите коленного сустава. Более того, в настоящее время активно обсуждается вклад витамина D₃ в патогенез аллергических

заболеваний (Felson D.T. et al., 2007; Ariaee N. et al., 2017; Havan M. et al., 2017; Janeva-Jovanovska E. et al., 2017; Konstantinidis I. et al., 2017; Lu H. et al., 2017; Määttä A.M. et al., 2017; Määttä A.M. et al., 2017). Следовательно, не только нарушения костной ткани, но и нарушения функции иммунной системы на фоне гиповитаминоза D₃ могут создавать предпосылки для худшего исхода при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов по поводу остеоартроза (Choukroun J. et al., 2014).

G.S. Maier с соавторами (2016) сообщают о более продолжительных сроках стационарного лечения после первичного эндопротезирования крупных суставов у пациентов с дефицитом витамина D₃. Пациенты с целевыми уровнями витамина D₃ проводили в стационаре на 4,3 дня меньше, чем пациенты с гиповитаминозом D₃. Интерес представляют результаты длительного исследования A. Lee с соавторами, опубликованные в 2015 г., согласно которым недостаток витамина D₃, выявленный во время госпитализации, незначительно влияет на интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, однако является фактором риска персистирующего КРБС (комплексного регионарного болевого синдрома) через 3 месяца после протезирования коленного сустава.

В различных работах приведены сведения о худших функциональных исходах после эндопротезирования тазобедренного сустава по данным оценочных шкал у пациентов с гиповитаминозом D₃ по сравнению с пациентами, имеющими нормальные уровни витамина D₃ (Maniar R.N. et al., 2002; Jansen J.A., Haddad F.S., 2013; Lavernia C.J. et al., 2014). Так, D.H. Nawabi с соавторами (2010) отмечают, что уровень витамина D₃ у пациентов, готовящихся к эндопротезированию тазобедренного сустава, не отличается от такового в общей популяции, однако пациенты с низким уровнем витамина D₃ имеют худшие результаты по шкале Харриса до и после операции. К.-Y. Shin с соавторами в 2016 г. выявили худшие функциональные результаты эндопротезирования коленного сустава через 3 месяца после операции у пациентов с дефицитом витамина D₃ по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень витамина D₃. В перспективном исследовании В. Matos с соавторами (2016) установили, что показатели 1,25(OH)D,

взятые в день госпитализации у пациентов, готовящихся к артропластике, были напрямую взаимосвязаны с характеристиками походки при анализе через 3 месяца после операции (оценивались показатели peak extension и peak power generation) (Matos B. et al., 2016). По данным S.A. Traven с соавторами (2017), исходно низкий уровень витамина D₃ связан с повышенным риском развития таких осложнений, как перипротезная инфекция в течение 90 дней после операции.

Тем не менее, в литературе встречаются отдельные клинические исследования, свидетельствующие об отсутствии положительного эффекта метаболитов витамина D₃ на исход эндопротезирования тазобедренного сустава. Так, в работе A. Unnanuntana с соавторами (2012) не выявлено влияния гиповитаминоза D₃ на сроки стационарного лечения, развитие осложнений и функциональные показатели после эндопротезирования тазобедренного сустава. Те же авторы в своей работе 2013 г. не подтверждают влияния низких уровней 1,25-hydroxyvitamin D₃ при госпитализации на восстановление функции через 6 недель после эндопротезирования тазобедренного сустава. S.A. Traven с соавторами (2017) в ретроспективном исследовании сообщают, что гиповитаминоз D₃ перед эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов не связан с риском развития ранних осложнений и повторной госпитализацией в течение первого месяца после операции.

Основная часть ранее проведенных исследований была направлена на поиск взаимосвязей между уровнями витамина D₃ при госпитализации и исходами эндопротезирования крупных суставов. Однако влияние терапии метаболитами витамина D₃ в травматологии практически не изучалось. В конце 2017 г. было зарегистрировано двухцентровое рандомизированное клиническое исследование (VASO — Vitamin D and Arthroplasty Surgery Outcomes; ISRCTN Registry, ISRCTN14533082), результаты которого позволят ответить на вопрос, является ли гиповитаминоз D₃ модифицируемым фактором неблагоприятного исхода при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Пациентов с дефицитом витамина D₃ (<50 нмоль/л), готовящихся к операции, согласно протоколу данного исследования, планируется разделить на 2 группы в

соответствии с терапией витамином D₃, назначаемой до и в течение 6 месяцев после операции. Через 6 месяцев будет проводиться повторное обследование пациентов, включающее анкетирование по опроснику образа жизни, опросникам Oxford Hip и Knee Scores, а также опроснику EQ-5D-3. Это пилотное исследование, в которое планируется набрать 100 пациентов, направлено на определение методологии и необходимости проведения более крупных клинических испытаний (Morrison R.J.M. et al., 2017).

Таким образом, в доступной литературе имеются многочисленные данные об использовании витамина D₃ у больных травматолого-ортопедического профиля, однако мнения ученых о способах введения, дозах, эффективности комбинации с другими препаратами значительно отличаются и требуют более углубленного изучения.

1.3. Переломы костей верхних и нижних конечностей у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии

Среди пациентов, получающих хронический гемодиализ, отмечается повышенный риск получения переломов костей скелета. В-первую очередь, это связано с низким качеством кости (Alem A.M. et al., 2000; Stehman-Breen C.O. et al., 2000; Sakabe T. et al., 2006). Частота получения перелома любой локализации у пациентов с терминальной стадией ХБП встречается в 4,4–14,1 раза чаще по сравнению с людьми обычной популяции (Alem A.M. et al., 2000; Mittalhenkle A. et al., 2004). Оценка рисков перелома костей, особенно 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 (Danese M.D. et al., 2006; Beaubrun A.C. et al. 2013; Maravic M. et al., 2014; Tentori F. et al., 2014; Hansen D. et al., 2016).

На сегодняшний день качество жизни пациентов с терминальной стадией ХБП существенно улучшилось по сравнению с данными, опубликованными в конце прошлого века. В таблице 1.2 представлен обзор основных зарубежных литературных источников, касающихся проблемы переломов костей у пациентов с

различными стадиями ХБП. Большинство авторов приводят неутешительные результаты о прогрессивном увеличении частоты переломов с 15,0 до 46,3% на 1000 человек в год (Naylor K.L. et al., 2015). Более того, отмечается зависимость сочетания возраста и сопутствующей ХБП от риска перелома. Так, у пациентов с СКФ < 15мл/мин в возрасте старше 65 лет переломы различной локализации костей скелета встречаются у 1 женщины из 10, и у 1 мужчины из 20 (Naylor K.L. et al., 2014).

Главной проблемой на сегодняшний день остается лечение переломов проксимального отдела бедра, особенно у больных гемодиализного профиля со сниженным качеством кости и нарушениями процессов ремоделирования костной ткани. Как известно, частота переломов проксимального отдела бедренной кости зависит от возраста, пола и этнической принадлежности. Так, у пациентов Кавказского региона, а также афроамериканцев в 3 раза чаще встречаются переломы шейки бедра по сравнению с общей популяцией, кроме того в 2 раза чаще подвержены риску перелома ПОВ женщины по сравнению с мужчинами (Stehman-Breen C.O. et al., 2000; Dooley A.C. et al., 2008; Brauer C.A., 2009; Beaubrun A.C. et al., 2013). Уже через 4 года после начала процедуры программного гемодиализа риск перелома шейки бедра составляет 9,83% для мужчин (95% ДИ 8,61–11,2) и 8,1% для женщин (95% ДИ 23–9,07) (Alem A.M. et al., 2000). Также не установлено корреляционной зависимости между снижением частоты переломов и проведением процедуры перитонеального диализа в сравнении с гемодиализом (Chen Y.-J. et al., 2014). Даже после трансплантации почки у пациентов, ранее длительное время находившихся на гемодиализе, не уменьшается риск перелома ПОВ (Ball A.M. et al., 2002). Согласно французскому национальному регистру диализных пациентов за 2010 год, 30-дневная смертность после перелома шейки бедра среди больных, находящихся на ЗПТ, достигает 16% (Maravic M. et al., 2014). Отличительной особенностью патологических переломов проксимального отдела бедренной кости у больных диализного профиля является их билатеральная направленность (Karapinar H. et al., 2003), спонтанность, а также проявления в более молодом возрасте по сравнению с больными обычной популяции (John R. et al., 2018).

В последнее время стали появляться работы, посвященные влиянию дефицита витамина К на увеличение риска переломов костей у пациентов с терминальной стадией ХБП (Evenepoel P. et al., 2018). В статьях М. Fusaro с соавторами (2012) и М. Kohlmeir с соавторами (1997) приводятся данные об увеличении частоты переломов шейки бедренной кости и тел позвонков при дефиците витамина К у больных, длительное время находящихся на гемодиализе. При этом частота патологических переломов позвоночника на фоне терминальной ХБП колеблется от 7% до 20% (Ureña P. et al., 2003).

Эпидемиологические данные о переломах костей верхних и нижних конечностей не так часто встречаются в публикациях, касающихся проблемы лечения пациентов, находящихся на ЗПТ. Огромное количество работ посвящено переломам проксимального отдела бедра, позвоночника, не придавая значения повреждениям других локализаций. Основной причиной патологических переломов верхних и нижних конечностей является, как уже было указано выше, почечная остеодистрофия и вторичный, а иногда и третичный гиперпаратиреоз. В работе Н. Cift с соавторами (2010) приводится клинический пример одновременных патологических переломов сразу четырех локализаций: диафиза правой большеберцовой кости, бугристости левой большеберцовой кости, мыщелков и проксимального метаэпифиза правой плечевой кости. В работе Y. Solak с соавторами (2011) подробно рассмотрен клинический пример билатерального патологического перелома диафизов плечевых костей у пациента, длительное время находящегося на гемодиализе. При манифестации ренальной остеодистрофии и отсутствии медикаментозной и хирургической коррекции нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов могут происходить также спонтанные переломы тел позвонков, ребер, грудины. Особенности патологических переломов костей верхних и нижних конечностей у пациентов на фоне ренальной остеодистрофии или костно-суставного амилоидоза являются их несращение и формирование ложных суставов, что значительно ухудшает качество жизни пациентов и дальнейший прогноз благоприятного функционального результата (Sundaram M. et al., 1991).

Таким образом, представленные научные работы демонстрируют не только статистические показатели увеличения частоты переломов позвоночника, таза, проксимального отдела бедра и костей предплечья и плеча у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, но и усиление научного интереса к проблемам периоперационной коррекции электролитных нарушений, кальций-фосфорного обмена, уровней паратиреоидного гормона и витаминов D и K.

Таблица 1.2

Данные литературы о частоте переломов на 1000 чел. в год среди пациентов с ХБП

Исследование	Тип исследования	Число пациентов	Переломы (количество)	Локализация перелома	Стадия ХБП	Частота переломов (на 1000 человек)	Глобальный риск переломов	95% ДИ	
								Мужчины	Женщины
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alem et al. [1]	Ретроспективное	326,464	6542	Шейка бедра	5 стадия	Нет данных	Не сообщается	4,44 (4,16–4,75)	4,40 (4,17–4,64)
Coco and Rush [2]	Ретроспективное	1272	56	Шейка бедра	5 стадия гемодиализ	13,9	Не сообщается	14,2 (9,3–28,6)	17,2 (7,1–19,4)
Stehman-Breen et al. [3]	Ретроспективное	4952	103	Шейка бедра	5 стадия гемодиализ	Нет данных	Не сообщается	3,12 (2,13–4,590)	3,35 (2,59–4,40)
Jadoul et al [4]	Ретроспективное	12,782	174	Шейка бедра	5 стадия гемодиализ	8,9 (84–9,4)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
			489	Другие переломы		25,6 (24,4–27,00)	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
Nickolas et al [5]	Перекрестное	6270	159	Шейка бедра	СКФ < 60	Нет данных	2,32 (1,13–4,74)	Не сообщается	Не сообщается

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ensrud et al [6]	Ретроспективное	9704	149	Шейка бедра	СКФ < 45	Нет данных	Не сообщается	Не сообщается	2,32 (1,15–4,68)
				Вертельный	СКФ < 45	Нет данных	Не сообщается	Не сообщается	7,17 (1,93–26,67)
			150	Позвоночник	СКФ < 45	Нет данных	Не сообщается	Не сообщается	1,33 (0,63–2,80)
Fried et al. [7]	Проспективное	4699	274	Шейка бедра	3–5	Нет данных	Не сообщается	1.48 (0.95–2.31)	1.74 (1.33–2.28)
						Нет данных	Не сообщается	1.14 (0.86–1.52)	1.16 (1.01–1.33)
Dooley et al. [8]	Ретроспективное	33,091	176	Шейка бедра	3	Нет данных	Не сообщается	1.28 (0.88–1.66)	Не сообщается
					4	Нет данных	Не сообщается	3.98 (2.25–7.74)	Не сообщается
Ambrus et al. [9]	Ретроспективное	130	21	Перелом любой локализации	Гемодиализ	30.5	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
Iimori et al. [10]	Проспективное	485	46	Перелом любой локализации	5 стадия гемодиализ	1.9 на 100 пациентов/год	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
Wakasugi et al. [11]	Ретроспективное	128,141	1437	Шейка бедра	Гемодиализ	Нет данных	Не сообщается	6.2 (5.7–6.8)	4.9 (4.6–5.3)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Arneson et al. [12]	Ретроспективное	86,387	831	Шейка бедра	Гемодиализ	1993: 11.9	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
		146,835	3256			2004: 21.9	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
		203,857	2912			2010: 16.6	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
Elliott et al. [13]	Ретроспективное	1,815,943	10,188	Шейка бедра					
			670		2	Нет данных	Не сообщается	Не сообщается	2.25 (1.78–2.72)
			425		2	Нет данных	Не сообщается	1.48 (1.12–1.84)	Не сообщается
			18,762	Запястье		Нет данных			
			279		2	Нет данных	Не сообщается	Не сообщается	8.02 (5.66–10.38)
			46		2	Нет данных	Не сообщается	2.58 (0.69–4.47)	Не сообщается
			12,070	Позвоночник		Нет данных			
			766		2	Нет данных	Не сообщается	Не применимо	2.68 (1.98–3.39)

			560		2	Нет данных	Не сообщается	1.82 (1.24–2.40)	Не применимо
--	--	--	-----	--	---	------------	---------------	---------------------	--------------

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nair et al. [14]	Проспективное	409,040	17,887	Шейка бедра	1–5	33.3	Не сообщается	1.50 (1.45–1.55)	1.03 (1.03–1.03)
Maravic et al. [15]	Ретроспективное	68,953	362	Шейка бедра	5 стадия	Нет данных	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
			68,591		1–5	Нет данных	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
Mathew et al. [16]	Ретроспективное	929,114	842,028	Шейка бедра	5 стадия гемодиализ	18.4	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
Delgado et al. [17]	Проспективное	1646	283	Перелом любой локализации	5 стадия гемодиализ	Травматические: 66	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается
						Патологические: 126	1.6 (1.16–2.20)	Не сообщается	Не сообщается
Yamamoto et al. [18]	Проспективное	3276	178	Перелом любой локализации	5 стадия гемодиализ	1.48/100 пациентов - лет	0.65 (0.45–0.92)	Не сообщается	Не сообщается

1.4. Эндопротезирование крупных суставов у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

На сегодняшний день проблемам эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у больных с хронической болезнью почек уделяется недостаточное внимание. Нерешенными остается целый ряд проблем, связанных в первую очередь с отсутствием выявляемости данных пациентов на ранних стадиях заболевания, недостаточным количеством стационарных отделений гемодиализа в структуре многопрофильных больниц, а также отсутствием алгоритмов хирургического лечения и послеоперационного ведения такой сложной категории больных (Цед А.Н., Дулаев А.К., 2018).

Показаниями к эндопротезированию тазобедренного сустава у больных, получающих заместительную почечную терапию, являются: аваскулярный некроз головки бедра (до 4,5% по данным S. Marston, 2002), амилоидоз тазобедренного сустава (до 5%), деформирующий артроз тазобедренного сустава (69,03%), ревматоидный артрит (1,7%), переломы проксимального отдела бедренной кости, а также их последствия в виде гипотрофических ложных суставов (до 14,4%) (Marston S.B. et al., 2002). По данным K.C. Abbot с соавторами (2003) и D. Lieu с соавторами (2010), частота заболеваний тазобедренного сустава у гемодиализных пациентов в 6,6 раз выше по сравнению с больными обычной популяции, а у пациентов после трансплантации почки – более чем в 5 раз. Наиболее частыми показаниями для первичного эндопротезирования коленного сустава являются идиопатический остеоартроз (до 79%), ревматоидный артрит (6,9%), посттравматический артроз (10,2%) (Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., 2012; Norwegian Arthroplasty Register, 2010). В патогенезе остеоартроза коленного сустава у пациентов с терминальной стадией ХБП ключевую роль играет степень выраженности остеопении, которая приводит к варусным или вальгусным деформациям (Miller P.D., 2014).

Частота выполнения артропластики тазобедренного сустава пациентам гемодиализного профиля составляет 35 случаев на 10 000 чел. в год в сравнении с

5,3 случаев на 10 000 чел. в обычной популяции (Abbott K.C. et al., 2003). На сегодняшний день отсутствуют данные относительно корреляции частоты патологических изменений проксимального отдела бедра у пациентов мужского и женского пола, находящихся на гемодиализе.

По данным ряда авторов (Nagoya S. et al., 2005; Fukunishi S. et al., 2009; Li W.C. et al., 2010), средние сроки первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, составляют от 6 до 18,8 лет от начала программного гемодиализа. В то же время сроки манифестации заболеваний проксимального отдела бедра, приводящие к замене тазобедренного сустава у пациентов после трансплантации почки, составляют от 2,5 до 5 лет (Bradford D.S. 1983; Deo S., 1995; Devlin V.J., 1988). В метаанализе D. Lieu с соавторами (2014) приводятся данные о среднем возрасте пациентов, подвергшихся первичному эндопротезированию тазобедренного сустава с терминальной стадией ХБП. Примечательно, что средний возраст эндопротезирования среди больных, перенесших пересадку почки, составляет 38 лет, в то время как средний возраст больных, находящихся на гемодиализе, составляет почти в 2 раза больше — 56 лет.

Англоязычные литературные обзоры и статьи, касающиеся первичной артропластики тазобедренного и коленного суставов у пациентов с терминальной стадией ХБП, посвящены в основном сравнительному анализу результатов и осложнений между двумя группами больных: пациентов, находящихся на гемодиализе, и пациентов после трансплантации почки (Lieberman J.R. et al., 1999; Shrader M.W. et al., 2006). Основная часть исследований посвящена среднесрочным и отдаленным результатам применения эндопротезов цементной фиксации у больных с различными формами коксартроза на фоне диализной артропатии. Так, в достаточно старых работах S.J. Chmell с соавторами (1983) и J.E. Kenzora с соавторами (1975) приводятся отличные результаты по шкале Харриса в сроки более 36 месяцев после применения цементных эндопротезов у всех 36 исследованных пациентов. Необходимо отметить, что в данных исследованиях применялась техника цементирования первого поколения.

В более свежем исследовании с применением техники цементирования третьего поколения лишь в 2 случаях из 17 (10,5%) встречались рецидивирующие вывихи и в одном случае (5,2%) – глубокая перапротезная инфекция (Fukunishi S. et al., 2009). Все описанные случаи потребовали выполнения ревизионных вмешательств. Функциональные результаты по шкале D'Aubigne – Postel улучшились с 6,2 до 12,8 баллов.

Е. Goffin с соавторами (2005) привели отдаленные результаты применения эндопротезов тазобедренного сустава цементной фиксации у 63 пациентов со средним сроком наблюдения 216 месяцев (от 1 до 332). Все пациенты являлись реципиентами аллогенной почки. Авторы приводят данные о 20-летней выживаемости имплантов: выживаемость бедренного компонента составляет 78,8%, ацетабулярного компонента — 66,6%.

Кроме того, есть публикации, посвященные результатам применения цементного эндопротезирования у пациентов с терминальной стадией ХБП при переломах шейки бедренной кости. Так J. Blacha с соавторами (2009) показали достаточно низкую эффективность применения бедренных компонентов цементной фиксации при гемиартропластике по поводу внутрисуставных переломов бедренной кости у 23 исследованных пациентов, получавших заместительную почечную терапию в период с 1996 по 2005 г. Лишь у 16 (61,5%) из 26 больных показатели по шкале Харриса были выше 80 баллов. У 10 (38,5%) пациентов отмечено 5 (7 артропластик) летальных исходов в течение 1,5–5 лет после операции. У 5 пациентов выявлено асептическое расшатывание бедренных компонентов, которое потребовало реэндопротезирования.

В работе S. Sprague с соавторами (2016) изучена эффективность применения системной терапии активной формой витамина D₃ (кальцитриол) при переломах проксимального отдела бедренной кости. Несмотря на то, что авторы применяли различные методики остеосинтеза при внутрисуставных переломах проксимального отдела бедра, интересно проанализировать результаты хирургического лечения. Назначая перорально активную форму препарата витамина D₃ в дозе 1000 МЕ в сутки, удалось установить, что в группе пациентов,

которые получали данный препарат после оперативного лечения, через 12 месяцев отмечено достоверное улучшение функциональных результатов по короткой шкале SF-12 по сравнению с пациентами, которые не получали системную терапию витамином D₃.

Также есть публикации, касающиеся применения бесцементных эндопротезов тазобедренного сустава у больных, получающих хронический гемодиализ. В работе Li W.C. с соавторами (2010) приводятся результаты использования компонентов бесцементной фиксации у 25 пациентов с 1993 по 2004 г. Лишь в одном случае (4%) авторы были вынуждены выполнить реэндопротезирование, связанное с асептическим расшатыванием обоих компонентов эндопротеза тазобедренного сустава. Еще у одного пациента произошел интраоперационный перелом большого вертела, который не потребовал дополнительной фиксации, и в дальнейшем не отмечалось формирования ложного сустава. Интерес вызывают данные об особенностях формы костномозгового канала у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. В частности, в данном исследовании приводятся данные о 5 (20%) больных, у которых выявлен тип 3 формы костномозгового канала по классификации Dorr (Dorr femoral bone classification). Такие же данные приводят и другие авторы. Это свидетельствует в частности о выраженной потере костной массы проксимального отдела бедренной кости у больных данной категории, что значительно усложняет процедуру имплантации ножки эндопротеза.

В работе В.-Н. Lim с соавторами (2012) приведены результаты 45 первичных артропластик тазобедренного сустава у 30 пациентов после пересадки почки по поводу аваскулярного некроза головки бедренной кости с использованием эндопротезов бесцементной фиксации. Авторы сравнили полученные результаты с послеоперационными показателями 72 пациентов контрольной группы, средний возраст которых составил 92 года, с признаками остеопороза ПОБ, но не имевших трансплантацию почки в анамнезе. Значимых различий между двумя группами не получено, однако функциональные результаты по шкале Харриса в основной группе через 7 лет после операции составили в среднем 94 балла. Отмечено всего

4 случая развития послеоперационных осложнений: в 3 случаях (6,6%) поздний износ полиэтилена, еще в 1 случае (2,2%) — рецидивирующий вывих эндопротеза. Авторы утверждают, что имплантация эндопротезов бесцементной фиксации пациентам с аваскулярным некрозом головки бедренной кости после трансплантации почки является наиболее оптимальным способом хирургического лечения.

Среди научных работ, посвященных проблемам эндопротезирования коленного сустава у пациентов с терминальной стадией ХБП, следует выделить статью J.H. Chen с соавторами (2014). Исследователи сообщают об отличных результатах первичного эндопротезирования коленного сустава у 18 пациентов, находившихся на хроническом гемодиализе в сроки от 6 до 59 месяцев (в среднем 25 месяцев). Функциональные результаты по шкале KSS улучшились с $43,06 \pm 8,5$ до $79,2 \pm 6,3$ баллов. Не отмечено ни одного летального исхода, а среди осложнений только у 3 пациентов были диагностированы инфаркт миокарда, инсульт головного мозга и пневмония, которая в конечном итоге привела к сепсису. При этом не отмечено ни одного случая глубокой парапротезной инфекции и расшатывания компонентов эндопротеза. Однако следует отметить, что авторы при цементировании добавляли 1 г порошкообразного ванкомицина или тобрамицина при имплантации компонентов эндопротеза коленного сустава.

Среди отечественных исследований можно отметить данные Я.А. Рукина с соавторами (2016) о результатах первичного эндопротезирования тазобедренного сустава 15 пациентов с применением эндопротезов цементной, бесцементной и гибридной фиксации. Авторы не отмечают ни одного случая асептического расшатывания компонентов эндопротеза, вывихов, инфекционных осложнений в сроки наблюдения 3 года. Лишь у 3 пациентов (25%) имелись признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей, которые не потребовали хирургических вмешательств. Кроме того, необходимо отметить работу коллектива авторов под руководством В.А. Неверова (2006), которые опубликовали результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у 67 пациентов со сроками наблюдения от 2 до 10 лет. Отдаленные результаты прослежены у 49 больных.

Отмечено всего 3 (4,4%) задних вывиха эндопротеза, не потребовавших открытого вправления, а также 5 (7,4%) ревизионных вмешательств по поводу асептического расшатывания ацетабулярного компонента эндопротеза.

Основными осложнениями у пациентов диализного профиля, которые обсуждаются во многих исследованиях, являются инфекции, кровотечения и высокая частота летальности. В крупных исследовательских работах. Е.К. Ronnusamy с соавторами (2015) и Р.К. Cavanaugh с соавторами (2016) приводятся сравнительные результаты эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов (41242 пациентов в обоих исследованиях) у больных с терминальной стадией ХБП. Полученные результаты сравнивали с 978 378 пациентами обычной популяции, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов. Все больные были сопоставимы по полу, возрасту, расовой принадлежности, длительности госпитализации. Средние сроки госпитализации были в 2 раза выше в группе больных, получавших гемодиализ. Количество гемотрансфузий со значимостью различий $p < 0,0001$ было больше у пациентов с терминальной стадией ХБП (43,65%) по сравнению с больными обычной популяции (26,48%). Инфекционные осложнения встречались в 4 раза чаще, а внутрибольничная летальность достигала 8,96% среди гемодиализных больных. При этом авторы делают вывод о том, что частота ранних раневых осложнений выше после эндопротезирования тазобедренного сустава, а поздние инфекционные осложнения наоборот чаще встречались после эндопротезирования коленного сустава.

Такие же данные приводят и М.А. McCleery с соавторами (2010), которые сообщают о риске в 8,03% ($p < 0,05$) поздних инфекционных осложнений в сравнении с 3,7% ($p < 0,001$) ранних инфекций после артропластики коленного сустава.

Отдельно необходимо привести результаты исследований J.R. Lieberman с соавторами (1995), который в своей работе указывают на относительно большую летальность среди больных, находящихся на гемодиализе, по сравнению с реципиентами аллогенной почки (45% против 16%), а также на более высокую

частоту осложнений (38% среди гемодиализных пациентов и 20% среди больных после трансплантации почки). Частота ревизионных вмешательств составила соответственно 19% в группе гемодиализных пациентов и всего 3% ($p < 0,05$) среди пациентов с пересаженной почкой.

Таким образом, можно утверждать, что у пациентов с терминальной стадией ХБП эндопротезирование тазобедренного сустава более благоприятно выполнять после трансплантации аллогенной почки.

1.5. Резюме

В заключение необходимо отметить, что прослеживается тенденция к росту публикаций, касающихся не только отдаленных результатов хирургического лечения повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата, применения эндопротезов различной фиксации, сравнительных анализов эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, находящихся на гемодиализе и после трансплантации почки, а также детальное описание технологии и применяемых имплантатов, но появляются статьи, посвященные патофизиологическим процессам, происходящим в костной ткани у больных с терминальной стадией ХБП, методам коррекции электролитных нарушений и кальций-фосфорного обмена. Отдельное внимание стало уделяться исследованиям, связанным с системным применением витаминов D₃ и K, коррекцией уровня паратиреоидного гормона и регуляцией кальций-фосфорного обмена. К сожалению, в отечественной литературе практически отсутствуют публикации по данной проблематике, что связано с невозможностью концентрировать пациентов с этой патологией в крупных научно-исследовательских центрах, а операции по имплантации искусственных суставов или различные виды остеосинтеза проводятся стандартными подходами. Дальнейшие исследования в области первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, декомпрессивно-стабилизирующих операций на позвоночнике и остеосинтеза костей у больных с терминальной стадией ХБП, на наш взгляд, должны быть направлены на обоснование комплексного подхода к выявляемости данных

пациентов путем внедрения программ раннего скрининга и специфической диагностики патологии опорно-двигательного аппарата. Также необходимо уделять внимание предоперационной подготовке, включающей коррекцию электролитных нарушений и регуляцию уровня кальция, фосфора, паратгормона, витамина D, костно-щелочной фосфатазы и пр., а также коррекцию степени выраженности гипергидратации пациентов. При выполнении оперативного вмешательства у больных, получающих хронический гемодиализ, необходим индивидуальный подход с учетом изменения качества костной ткани, наличия костных дефектов и анатомических особенностей места повреждения.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных в диссертационной работе задач необходимо было последовательно реализовать несколько этапов взаимосвязанных научных исследований. Прежде всего, было необходимо изучить частоту и структуру травматизма, а также патологии опорно-двигательного аппарата пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, на основании анонимного анкетирования больных, получающих ЗПТ (заместительную почечную терапию) в Санкт-Петербурге.

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 костно-суставных повреждений.

На завершающем этапе научной работы в данном направлении планировалось разработать диагностические алгоритмы для разных по локализации повреждений скелета 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 алгоритм периоперационного ведения пациентов с данной патологией.

В завершении исследования планировалось изучить структуру и особенности различных оперативных вмешательств и их осложнений на костях и суставах у больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Для реализации данной задачи необходимо было, в том числе, провести экспериментальное исследование на лабораторных животных с целью обоснования возможности применения предложенных методик при периоперационном ведении пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

2.1. Дизайн диссертационной работы

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 г. За этот период были проанализированы записи историй болезней 322 пациентов гемодиализного профиля (197 из Санкт-Петербурга и 125 из регионов России) с различной патологией опорно-двигательного аппарата, проходивших стационарное лечение в указанных выше отделениях Университета. 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), поскольку эти пациенты были наиболее полноценно обследованы с использованием лабораторных и инструментальных методов 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 (рис. 2.1).

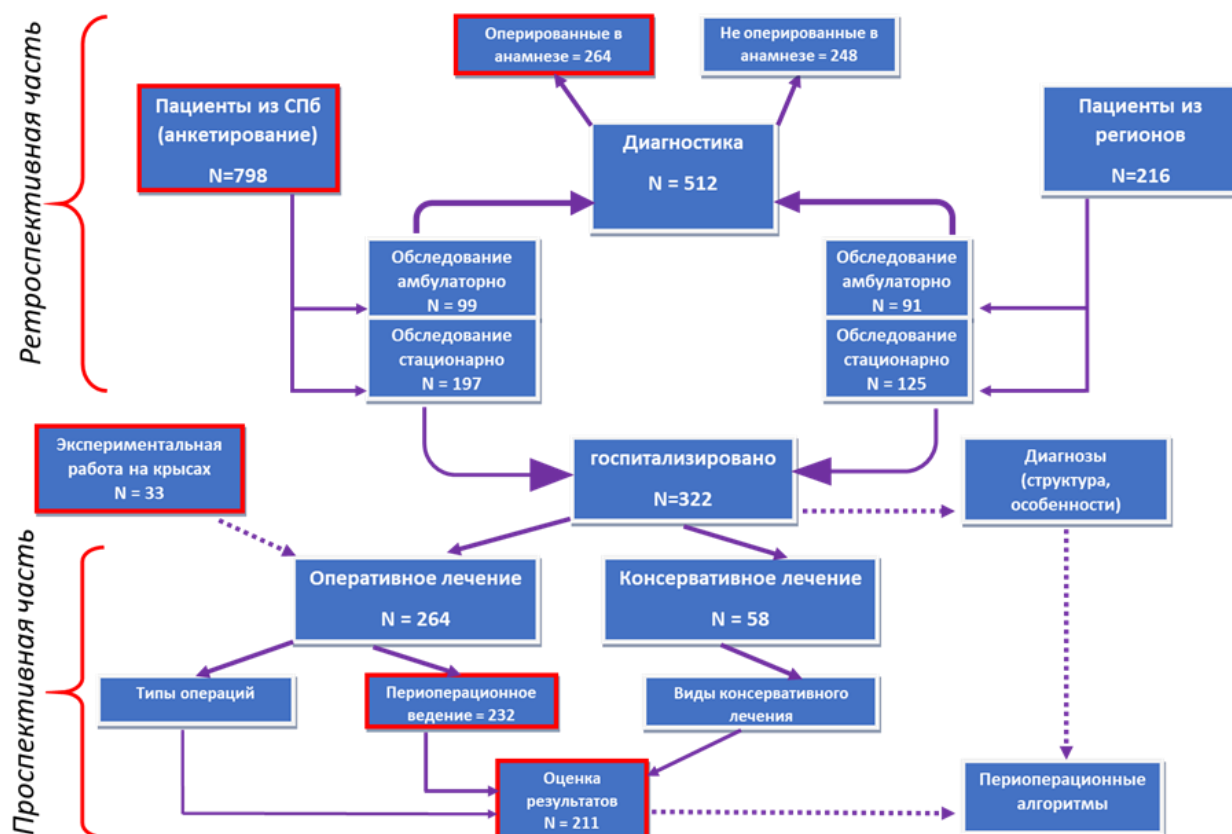


Рисунок 2.1. Дизайн диссертационного исследования

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 (приложение №1) для больных, получающих ЗПТ. Полученные в опроснике данные сравнивались с аналогичными показателями травматизма и ортопедической заболеваемости среди пациентов обычной популяции. 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, были разработаны диагностические прогностические алгоритмы вероятности развития послеоперационных осложнений у больных гемодиализного профиля.

Из 322 пациентов, госпитализированных в ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 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.

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 влияния 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 результатов хирургического и консервативного лечения пациентов, получавших хронический гемодиализ, и разработка алгоритмов предоперационной подготовки, хирургического и послеоперационного ведения.

2.2. Формирование диагностических групп пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

Одной из приоритетных задач диссертационной работы являлось изучение особенностей диагностики ключевых лабораторных и рентгенологических показателей патологии костно-суставной системы пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, а также разработка прогностического алгоритма на основании данных изменений.

Для решения этих задач было отобрано всего 512 пациентов. 296 больных было включено на основании полученных данных из разработанной анкеты для пациентов, получавших гемодиализ в Санкт-Петербурге. Из них у 99 были изучены диализные карты с развернутыми анализами на амбулаторном этапе лечения. Кроме того, 91 пациент был включен в исследование из иных регионов России. Их диализные карты поступали в клинику травматологии и ортопедии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на отборочную комиссию с целью госпитализации. Еще 322 пациента суммарно были госпитализированы на два травматолого-ортопедических отделения за период 2014–2019 гг. с различной костно-суставной патологией.

Таким образом, полноценной диагностике с использованием основных лабораторных и инструментальных методов исследования подверглись 512 человек, находящихся на ЗПТ. Критерии включения и исключения в исследование отражены в таблице 2.1.

Критерии включения и исключения пациентов,
получающих хронический гемодиализ, по ключевым для патологии
костно-суставной системы показателям

Критерии включения*	Критерии исключения
- Наличие рентгенологических исследований: рентгенограммы поврежденного сегмента скелета, выполненные по общепринятым стандартам, МСКТ, МРТ, денситометрия - Наличие следующих лабораторных показателей в анализах крови: кальций; фосфор; паратиреоидный гормон; уровень витамина D₂ и/или D₃; бета-2-микроглобулин; щелочная фосфатаза; кислотно-основное состояние (КОС); - С-реактивный белок, фибриноген, общий белок, гемоглобин, эритроциты, гематокрит, глюкоза; - Наличие медицинской документации о выполненных операциях на костно-суставной системе в анамнезе, либо операция была выполнена в клинике травматологии и ортопедии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова	- Обострение общесоматических заболеваний на момент исследования (забора биоматериала) - Наличие острого инфекционного процесса любой локализации на момент исследования (забора биоматериала) - Давность любого диагностированного осложнения на момент исследования менее 3 месяцев

*Примечание: кроме перечисленных в критериях включения показателей, в диссертационную работу были добавлены цитологические исследования синовиальной жидкости, а также гистологические изменения мягких тканей и костей у пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов.

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%) пациента, 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. 2.2).

Таблица 2.2

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 (дегенеративные заболевания 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 2.2, были дополнительно разделены на I и II подгруппы, в зависимости от исхода хирургического вмешательства. Подгруппу I составили 134 (50,76%) человека, 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. Как видно из представленной таблицы, самую многочисленную группу (как с осложнениями, так и без них) составили пациенты, у которых были диагностированы переломы различных локализаций (30,3%), а также пациенты с патологией суставов (46,2% в 1-й и 2-й группах).

Также необходимо отметить исследование микроэлементного состава костей и волос 19 пациентов, не включенных в диагностические группы. Данное исследование проведено для дополнительной оценки оксидантной и антиоксидантной систем организма пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, и научного анализа корреляции лабораторных изменений и различных осложнений с отдельными микроэлементами.

2.2.1. Методика оценки рентгенологических изменений у пациентов диагностических групп исследования

Из всех рентгенологических исследований, выполненных пациентам гемодиализного профиля в рамках настоящей диссертационной работы, наибольший интерес представляют данные МСКТ. Из 264 больных, включенных в диагностические группы, 128 (48,5%) пациентов 1-й и 4-й групп, в которых выполнялось эндопротезирование тазобедренного, коленного суставов или остеосинтез костей различных локализаций, подверглись выполнению МСКТ в предоперационном периоде на аппарате высокого разрешения General Electrics (GE) Optima 660. При интерпретации полученных данных особый интерес вызывали показатели плотности костной ткани по индексу Хаунсфилда (Hounsfield Union — HU), а по кортико-морфологическому индексу Барнетт-Норден (Barnett E., Nordin B.E., 1960) проксимального отдела бедренной, большеберцовой кости или пястных костей.

Методика определения среднего показателя индекса Хаунсфилда для вертлужной впадины заключалась в фиксации трех показателей данного индекса по данным МСКТ в трех точках, соответствующих зонам De Lee и Charnley (De Lee J.G., Charnley J., 1976) (рис. 2.2).

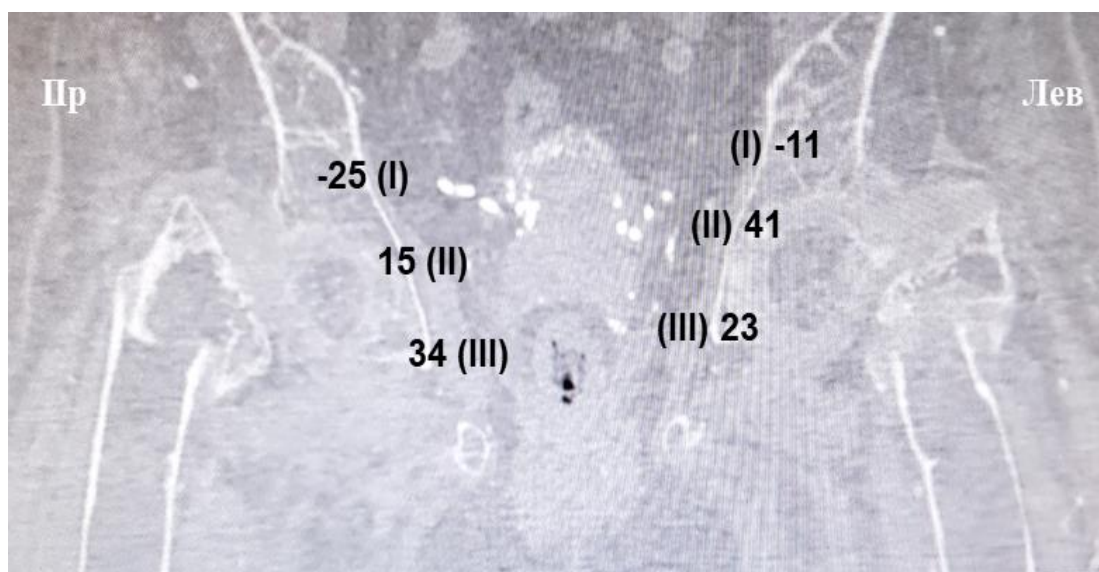


Рисунок 2.2. Средние показатели плотности костной ткани по индексу Хаунсфилда в трех зонах De Lee – Charnley вертлужной впадины слева и справа у пациента с двухсторонним ложным суставом шеек бедренных костей

Аналогичные расчеты средних показателей плотности костной ткани выполнялись по данным МСКТ для проксимального отдела бедренной кости. Среднее значение высчитывали по 5 точкам, определяемым в 1, 3, 5-й и 7-й зонах Gruen (Gruen T.A. et al., 1979), а также в головке бедренной кости (рис. 2.3).

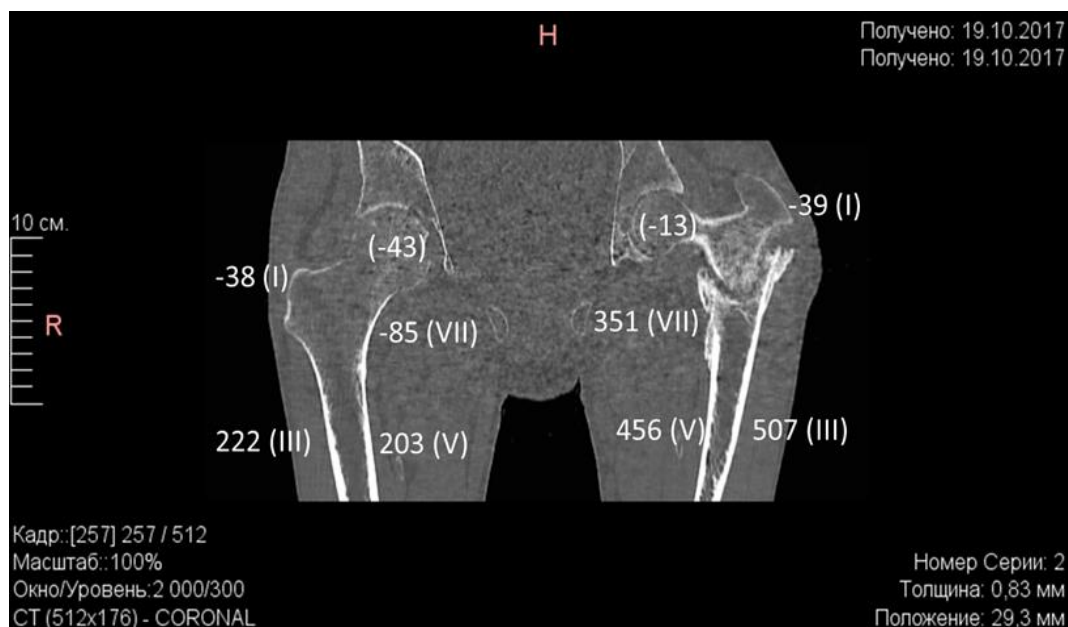


Рисунок 2.3. Показатели индекса Ханусфилда в 1-й, 3-й, 5-й и 7-й зонах проксимального отдела бедренной кости, а также в головке бедра у пациента, длительное время находящегося на хроническом гемодиализе

Определение среднего индекса Хаунсфилда области коленного сустава осуществлялось посредством среднеарифметических значений, полученных из 4 точек: два параллельных друг другу ориентира области дистальных отделов латерального и медиального мыщелков бедренной кости, а также два симметричных ориентира на проксимальном отделе большеберцовой кости (рис. 2.4).

Необходимо отметить, что значения индекса Хаунсфилда в пределах от 30 до 230 HU-единиц соответствуют губчатой костной ткани, от 250 до 1000 HU-единиц – компактной костной ткани (рис. 2.5). Таким образом, низкие, а иногда даже и отрицательные значения индекса Хаунсфилда, полученные в процессе нашей диссертационной работы, свидетельствуют о крайне низком качестве костной ткани вертлужной впадины, проксимального и дистального отделов бедренной кости, а также тазобедренного и коленного суставов.

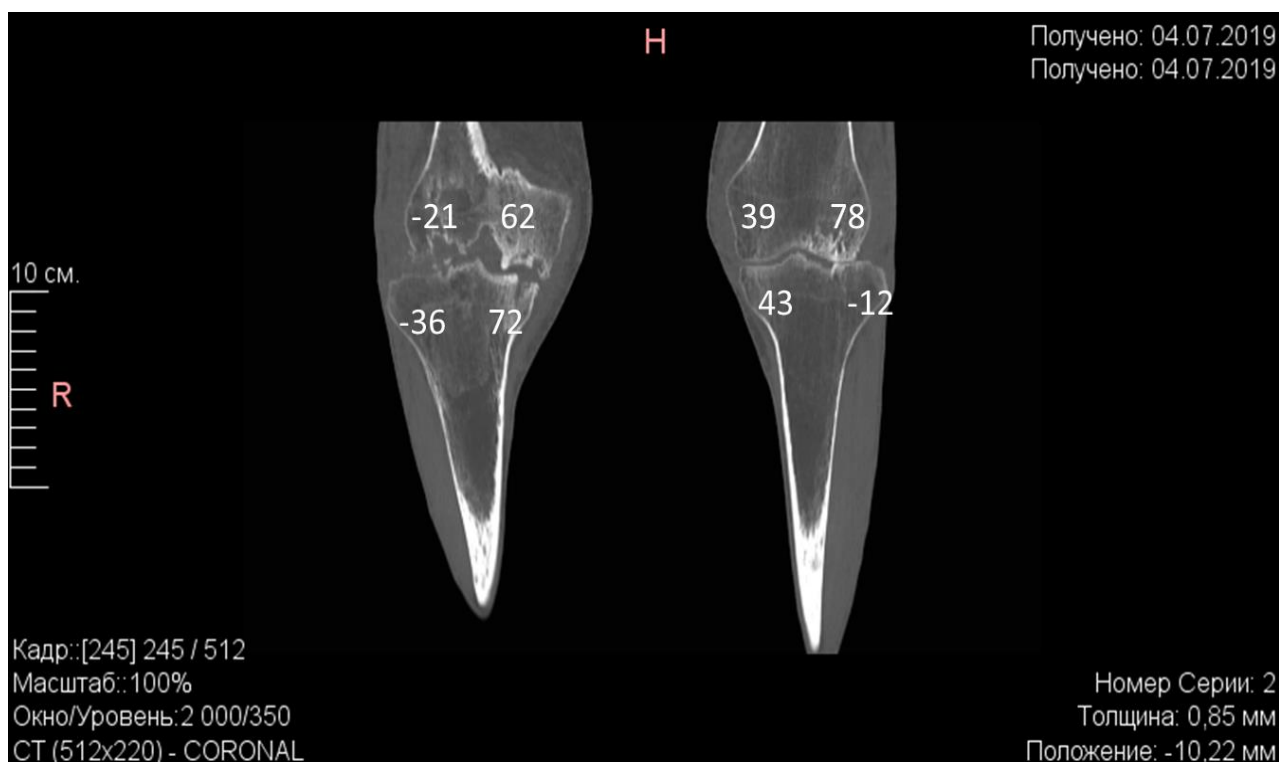


Рисунок 2.4. Средние показатели плотности костной ткани (согласно индексу Хаунсфилда) дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости

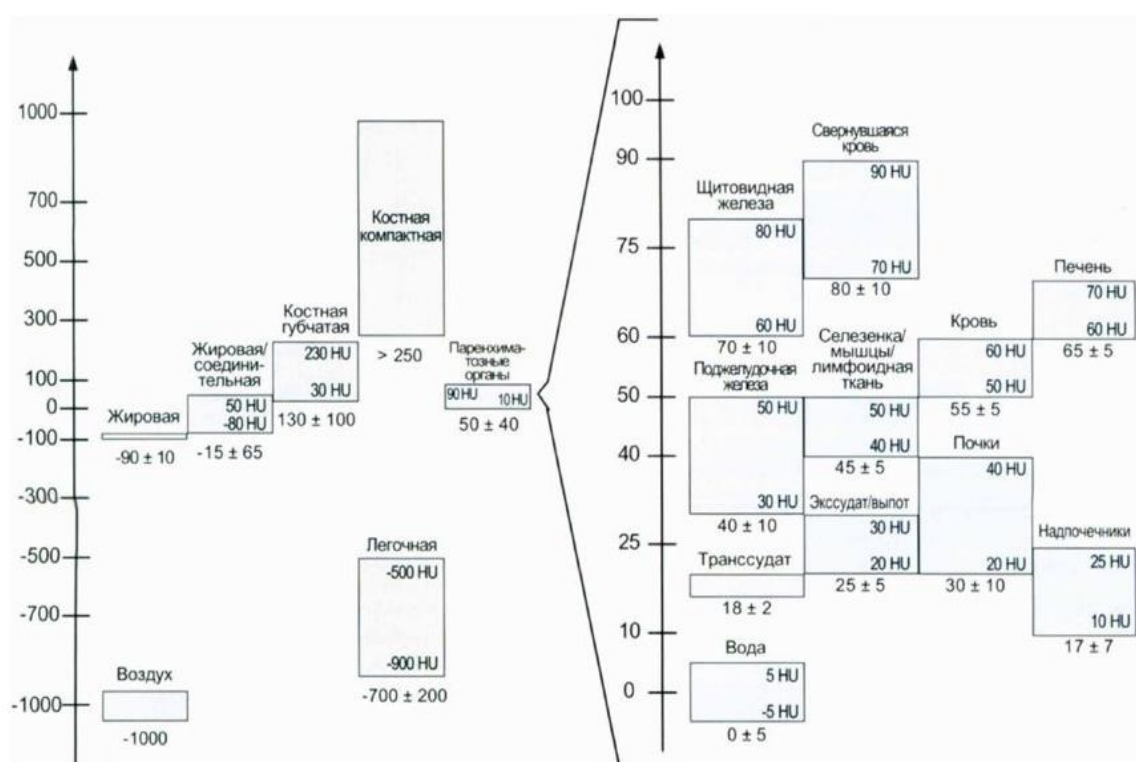


Рисунок 2.5. Шкала плотности всех типов тканей организма человека (Хаунсфилд, 1979)

Кроме определения плотности костной ткани по Хаунсфилду, в работе также применялся рентгенометрический метод оценки периферического остеопороза по стандартным рентгенограммам в прямой проекции согласно индексу Барнет-Норден. Пороговыми значениями для клинической диагностики остеопороза проксимального отдела бедренной кости принимались показатели менее 0,45, для второй пястной кости — менее 0,43. Кортико-морфологический индекс для проксимального отдела большеберцовой кости определяется по аналогичной формуле – индексу Бернарда, Лаваля и Жентета (1978). Значения данного индекса менее 0,4 принимались за локальный остеопороз.

2.2.2. Методика анализа микроэлементного состава костной ткани пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

В разделе диссертационной работы, касающейся особенностей диагностики костно-суставных изменений у пациентов, получающих ЗПТ, немаловажным аспектом является определение их оксидантной и антиоксидантной систем. Одна из ведущих ролей в диагностике изменений биоэлементного статуса организма принадлежит качественному и количественному составу микроэлементов. В нашем исследовании планировалось изучить микроэлементный состав костной ткани больных с терминальной стадией ХБП и сравнить его с микроэлементным составом волос тех же самых больных для составления нормативной базы. Такому полноценному анализу подверглись 19 пациентов, у которых были одновременно взяты на исследование образцы волос и губчатой костной ткани, полученной из удаленной головки бедренной кости в процессе эндопротезирования тазобедренного сустава.

Образцы биоматериала волос и костей пациентов отправлялись на исследование в Центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург), в котором выполнялась масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. В процессе лабораторного исследования биоматериала (волосы или кость) сначала растворяется в высококонцентрированном растворе азотной или соляной кислоты до жидкого состояния, а затем посредством масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой биологический материал преобразуется в атомы. Далее полученные атомы проходят процесс ионизации, и полученные результаты анализируются в системе ионной оптики анализатора. В конечном итоге были получены данные по 33 микроэлементам из 35 возможных, находящихся в таблице Менделеева.

2.3. Анализ основных периоперационных показателей пациентов, получающих заместительную почечную терапию

На данном этапе исследования из 264 оперированных пациентов гемодиализного профиля было сформировано три больших группы больных в зависимости от особенностей рассматриваемой периоперационной технологии (табл. 2.3).

Так, 96 пациентов было отобрано для изучения коррекции анемии и разработки алгоритма периоперационного кровесбережения, 95 человек сформировали группу 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.

Таблица 2.3

Методология формирования групп пациентов, получающих хронический гемодиализ, в зависимости от раздела периоперационной технологии

Кровесбережение (N=96)				Тромбопрофилактика (N=95)				Волемический статус (N=41)	
Группа ПК №1 (N=27 — 28,1%)	Группа ПК №2 (N=19-19,7%)	Группа ПК №3 (N=20-20,8%)	Группа ПК №4 (N=30-31,2%)	Группа ПТ №1 N=24 (25,2%)	Группа ПТ №2 N=23 (24,2%)	Группа ПТ №3 N=23 (24,2%)	Группа ПТ №4 N=25 (26,3%)	Группа 1 N=17(41,4%)	Группа 2 N=24 (58,6%)

Необходимо отметить, что по всем направлениям исследований пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, срокам гемодиализа, объемам оперативного вмешательства и лабораторным показателям внутри каждой отдельной группы.

Таким образом, из 96 пациентов, составивших первую часть исследовательской работы по изучению периоперационных особенностей, направленную на разработку алгоритма периоперационного кровесбережения (ПК), 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.

В данном разделе диссертационного исследования были изучены следующие лабораторные показатели: уровни гемоглобина (г/л), эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$), гематокрита (%) и ВСК (время свёртывания крови, мин). Для оценки эффективности различных препаратов, направленных на снижение периперационной кровопотери, лабораторный контроль данных показателей проводился в динамике на 3-и, 5-е, 7-е и 14-е сутки после операции. Кроме того, в исследовании планировалось определить средние показатели кровопотери и объем гемотрансфузии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в зависимости от применяемых методик.

При анализе эффективности схем антикоагулянтной терапии 95 пациентов, получавших ЗПТ, были разделены на 4 группы по профилактике тромбоэмболий (ПТ): первую группу составили 24 (25,2%) пациента, которым выполнялась стандартная процедура гемодиализа с применением нефракционированного гепарина в дозировке 7,5 тыс. МЕ, при этом в междиализные дни, в пред- и послеоперационном периодах антикоагулянты не назначались. Во вторую группу вошли 23 (24,2%) пациента, особенностью ведения которых являлась дополнительная антикоагулянтная терапия в междиализные дни нефракционированным гепарином в дозировке 20000 МЕ в сутки по стандартной схеме 4 раза в день по 5000 МЕ. В третьей группе 23 (24,2%) пациентам вместо нефракционированного гепарина в междиализный день вводился низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия) в дозировке 0,4 мг подкожно в зависимости от массы тела больного. Особенностью методики, применявшейся в 4-й группе, являлось проведение как процедуры гемодиализа, так и курация в междиализные дни с применением низкомолекулярных гепаринов в стандартной дозировке. В исследовании не рассматривался вариант применения схемы тромбопрофилактики после операции с использованием только эноксапарина натрия во время процедуры гемодиализа, в связи с отсутствием данного стандарта среди врачей гемодиализных отделений.

Оценка эффективности различных схем антикоагулянтной терапии проводилась посредством оценки АПТВ (сек.), количества тромбоцитов ($\cdot 10^9/л$),

общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л) и уровня калия (ммоль/л). Показатели изменения липидного обмена включены в исследование не случайно, так как у пациентов гемодиализного профиля на фоне гипергидратации и гиповолемии уровень холестерина и триглицеридов влияет на систему гемостаза, повышая свертываемость крови. В конце исследования произведен расчет частоты тромбозомоблических осложнений, а также осложнений, связанных с длительным приемом антикоагулянтов — кровотечений различных локализаций.

В последнем разделе главы, посвященной особенностям ведения пациентов в периоперационном периоде, оценивался ключевой для анестезиологического обеспечения травматолого-ортопедических операций и развития сердечно-сосудистых осложнений в целом волемический статус. Оставшиеся 41 пациент были разделены на 2 группы: в первую вошли 24 (58,6%) человека и вторую, составившую 17 (41,4%) человек. В первую группу вошли пациенты, у которых при оценке волемического статуса в предоперационном периоде применялись стандартные алгоритмы диагностики степени гидратации организма больного. Пациентам второй группы дополнительно выполняли инструментальные методы диагностики — ЭХО-КТ и биоимпендансометрию.

Для оценки волемического статуса у пациентов первой группы исследования изучались только лабораторные показатели электролитного состава крови, а также показатель «сухого веса» после процедуры гемодиализа накануне операции (согласно диализной карте пациента, рассчитанный, в том числе, по формуле J.T. Daugirdas (1993)). У пациентов второй группы, кроме стандартного лабораторного контроля уровня электролитного состава крови, волемический статус дополнительно оценивался с использованием инструментальных методов обследования: изменения показателей левых камер сердца (по данным эхокардиографии), а также показатели степени гидратации (по данным биоимпендансометрии). Основные параметры лабораторных и инструментальных методов исследования в группах исследования представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования, влияющие на волемический статус пациентов, находящихся на программном гемодиализе

Показатель	Биохимические показатели крови	Эхокардиография (ЭХО-КГ)	Биоимпендансометрия
I группа N=17	• Калий (K) • Магний (Mg)	Оценка не производилась	Оценка не производилась
II группа N= 24	• Бикарбонат (HCO) • Гематокрит • МНО • Креатинин • Мочевина	• Левопредсердный индекс (LAVi – left atrial volume index) • Диаметр нижней полой вены • Конечный диастолический объем	• Показатель гипергидратации (BION) • объем общей жидкости • внеклеточная жидкость • внутриклеточная жидкость

При оценке полученных результатов основных и дополнительных методов диагностики проводился также анализ сердечно-сосудистых осложнений, которые возникали интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде.

Измерение степени гидратации и состава тела пациентов, получающих гемодиализ, выполнялось при помощи прибора КМ-АР-01 (комплектация «Динамит-Аист», № прибора 188007), а также прикладной программы «Диамант» v.11.06.2018, позволяющей оценивать все необходимые данные о составе тела человека.

Биоимпендансометрия является диагностическим методом, основанным на измерении показателей электрического сопротивления различных тканей организма человека, и позволяет получить информацию о содержании в нем жировой, мышечной ткани, массе тела и количестве общей, а также внутри- и внеклеточной жидкости. Данное исследование не является инвазивным, однако с

учетом проведения слабых токов через организм противопоказано людям с наличием кардиостимулятора. Выполняется после предварительного сбора информации о возрасте, поле, росте, массе тела, объеме талии, бедер, запястья, индексе тазобедренного сустава и проч. и заключается в применении низкочастотных (211 ОМ) и высокочастотных (193 ОМ) слабых токов.

2.4. Дизайн экспериментальной работы на лабораторных животных

За последние 10–15 лет значительно увеличился научный интерес к активному применению метаболитов витамина D. По данным литературы, системная терапия витамином D₃ существенно улучшает показатели оперативного лечения и снижает риск послеоперационных ортопедических и общесоматических осложнений (Sami A., Abrahamsen B., 2019). В то же время, есть публикации, касающиеся эффективности локального применения активной формы витамина D₃ (холекальциферола) при различных костных дефектах в экспериментах на животных (Fugl A. et al., 2016). Научных работ, посвященных локальному применению 1,25-(ОН)₂D₃ у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, в настоящее время нет. Таким образом, целью экспериментальной части диссертационного исследования являлась объективная оценка влияния локальных аппликаций активной формы витамина D₃ на процессы ремоделирования костной ткани на примере модели костного дефекта подвздошной кости, подверженных терминальной ХБП крыс.

В качестве материала планировалось использование 33 лабораторных крыс линии Wistar мужского пола весом от 180 до 350 г, в возрасте от 12 недель. Крысы были выбраны в связи с тем, что они являются минимальным по размерам видом млекопитающих, на котором возможно проведение опытов *in vivo* и *ex vivo* с формированием костного дефекта подвздошной кости и последующим забором крови в необходимом для исследования объеме (1–2 мл). Крысы линии Wistar используются в связи с тем, что они представляют собой достаточно однородную по физиологическим показателям популяцию, не имеют генетически обусловленных отклонений в состоянии здоровья или генетически обусловленной

склонности к развитию сахарного диабета или хронической болезни почек. Кроме того, по данным О.О. Гелашвили (2008), один месяц жизни крысы равен примерно 3–4 годам жизни человека.

После проведения необходимых при поступлении в виварий карантинных мероприятий исследование необходимо было проводить в несколько этапов (табл. 2.5). В ходе эксперимента животные содержались на стандартном лабораторном пищевом рационе и свободном потреблении воды.

Таблица 2.5

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	A1 интактные	B1 интактные	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
	A2 системное введение vit D	B2 системное введение vit D	
	A3 локальное введение vit. D	B3 локальное введение vit. D	

Во время первичного и этапного взятия образцов венозной крови выполнялось исследование биохимического анализа крови – определяли уровень креатинина, мочевины (для определения степени выраженности сформированной хронической болезни почек); уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона и витамина D₃ (для определения степени выраженности вторичного гиперпаратиреоза и нарушений кальций-фосфорного обмена). Методики формирования терминальной стадии ХБП, забора анализов крови, а также формирования костного дефекта будут рассмотрены далее. В конце исследования, после вывода животных из эксперимента (35 день от начала

эксперимента), осуществлялось изъятие образцов почечной ткани и подвздошной кости в зоне сформированного дефекта для изучения гистологических особенностей процессов ремоделирования на фоне терминальной стадии ХБП. Кроме того, выполнялся гистоморфометрия в 10 полях зрения для расчета клеточного состава (остеокластов, остеобластов, остецитов и хондроцитов).

Все хирургические вмешательства, манипуляции и лабораторные исследования на экспериментальных животных были одобрены локальным этическим комитетом и комиссией по содержанию и использованию животных в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (протокол № 100-ЦЛ1-062019/19-33 от 27.05.2019). Кроме того, авторы полностью соблюдали международные принципы Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемые для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1985). Также был подписан меморандум о гуманном обращении с животными, используемыми в научных и учебных целях. В процессе эксперимента выполнялись следующие хирургические вмешательства на крысах.

Методика выполнения анестезиологического пособия крысам

В одноразовой пробирке (эппендорф) непосредственно перед введением готовили золетил-ксилазиловую смесь из расчёта:

Золетил 100 (Zoletil 100, VIRBAC, Франция) – 1 мл, Ксила (Xyla, Xylazine 2%) (Interchemiewerken, «DeAdelaar B.V.», Нидерланды) – 1 мл, физиологический раствор для инъекций – 1 мл. Полученный раствор вводился крысам внутримышечно из расчёта 0,88 мл/кг массы тела.

Методика формирования терминальной ХБП у крыс

Для создания модели ХБП крысам линии Wistar (вес 250–350 г) под золетил-ксилазиновым наркозом первым этапом выполняли резекцию 7/8 массы почечной ткани (максимально возможный объём почечной паренхимы без затрагивания почечных лоханок) левой почки (Ormrod D., Miller T., 1980). Через 7 дней также под золетил-ксилазиновым наркозом выполняли резекцию всей правой почки

крысы. Таким образом, суммарно в процессе формирования терминальной стадии ХБП удаляется 80–90% почечной ткани.

Непосредственно перед хирургическим вмешательством операционное поле депилировали и дезинфицировали раствором АХД. Для доступа к почкам использовали задне-поясничный доступ, разрез длиной 2–3 см. С целью сохранения надпочечников перед резекцией почки декапсулировали. Для гемостаза использовали набор матрицы гемостатической SurgiFlo®плюс FlexTipс тромбином. Полученную после предварительной подготовки тромбиновую матрицу наносили на поверхность резецированной почки в объёме около 0,1 мл на одно животное (рис. 2.6).

Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений и для компенсации потери объема крови во время операции животным после каждого этапа операции внутрибрюшинно вводили бициллин-3 в дозе 60000 ед/кг и 1 мл стерильного физиологического раствора. Операционную рану послойно ушивали и обрабатывали йодной настойкой (обработку повторяли в течение 5 последующих суток).

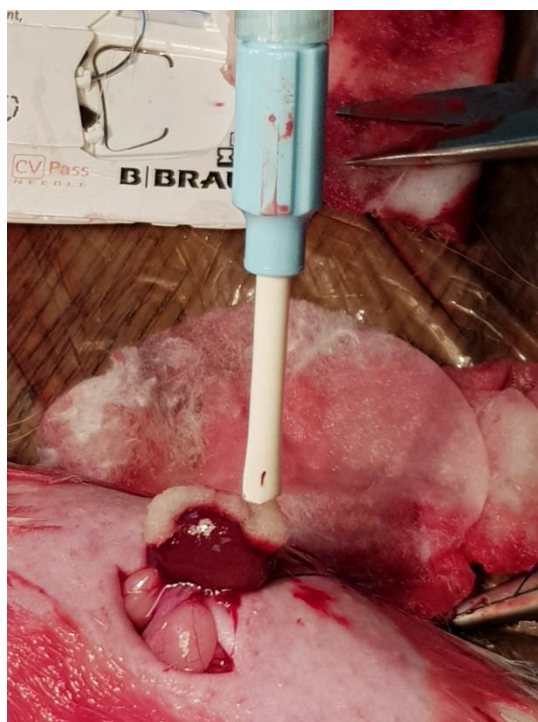


Рисунок 2.6. Методика выполнения гемостаза почки после резекции 7/8 ее паренхимы при помощи матрицы SurgiFlo®плюс FlexTipс тромбином (объяснение в тексте)

Методика формирования костного дефекта у крыс

Для оценки влияния активных метаболитов витамина D₃ (при системном и/или локальном введении) на процессы регенерации костной ткани у крыс формировали костный дефект в губчатом слое подвздошной кости в надацетабулярной области (рис. 2.7 а). Операционное поле депилировали и обрабатывали стерильным раствором АХД в задне-подвздошной области правой или левой лапки. Хирургический доступ составлял от 1,5 до 2 см. Послойно выполнялся разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки; ягодичные мышцы тупо разводились до обнажения задней поверхности надацетабулярной области подвздошной кости. Затем стерильным бором диаметром 2,0 мм формировался костный дефект глубиной до 2–3 мм. На завершающем этапе операции в костный дефект плотно устанавливали стерильную губку Spongostan Anal, пропитанную в зависимости от предполагаемой методики активной формой витамина D₃ с димексидом или только раствором димексида (рис. 2.7 б).

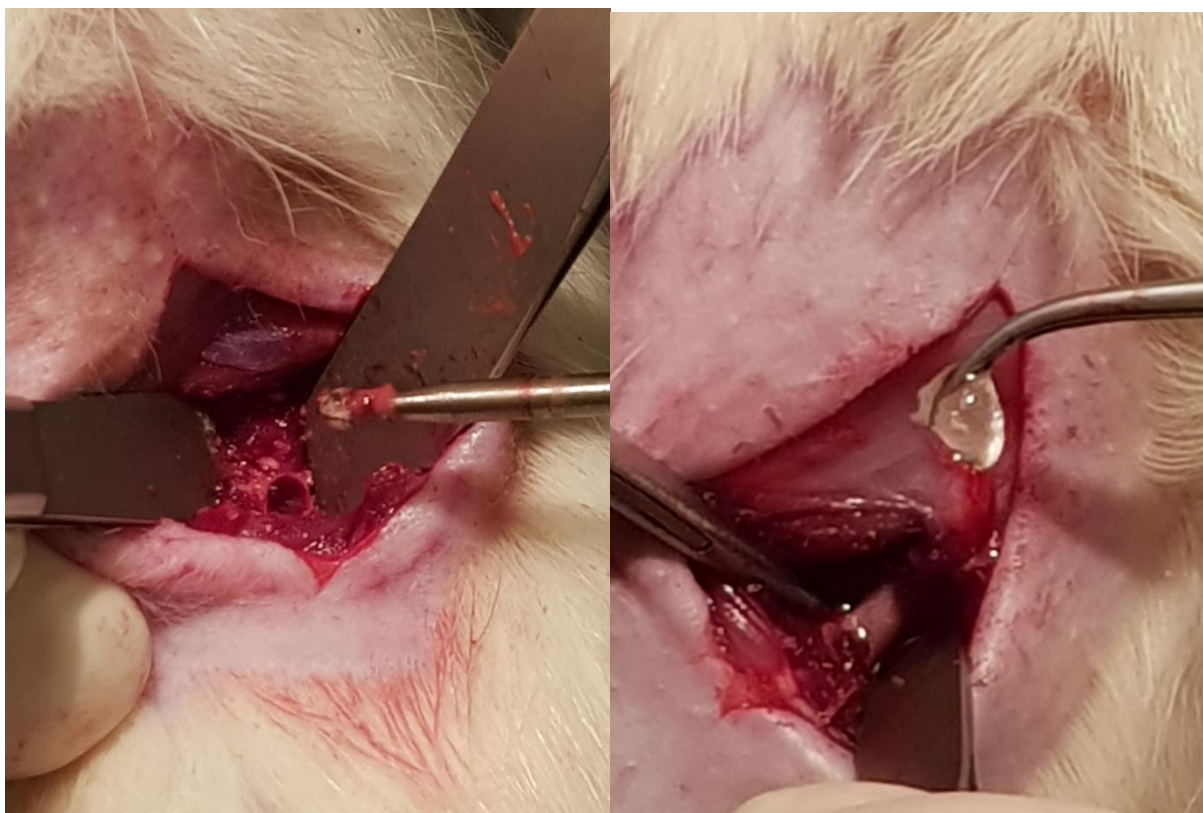


Рисунок 2.7. Костный дефект надацетабулярной области подвздошной кости крысы: а – выполнение костного дефекта при помощи бура диаметром 2мм; б — аппликация коллагеновой губки, пропитанной активной формой витамина D₃ с димексидом и кальцием

Операционная рана ушивалась послойно, раневая поверхность обрабатывалась спиртовым раствором йода.

Методика выполнения забора крови у крыс

Под золетил-ксилазиновым наркозом операционное поле области шеи депилировали, дезинфицировали раствором АХД, производили разрез кожи длиной 1,5 см над ключицей. Из ярёмной вены сухим инсулиновым шприцом производили забор 1 мл крови. Полученную кровь сразу переливали в пробирку со стабилизатором (EDTA). На место прокола области ярёмной вены при необходимости на 2–3 мин накладывали гемостатическую губку. После клинического подтверждения отсутствия кровотечения из ярёмной вены губка удалялась, рана послойно ушивалась. Кожа обрабатывалась спиртовым раствором йода в конце операции, а также в течение 5 дней после операции.

В результате проведения экспериментальной части исследования планировалось оценить, как биохимические показатели изменения кальций-фосфорного обмена, а также сывороточного уровня витамина D, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, так и гистологические особенности ремоделирования губчатой костной ткани в группах крыс с терминальной ХБП и интактных в зависимости от локального или системного введения активных метаболитов витамина D₃. Расчет биохимических показателей производился методом ИФА (иммуноферментного анализа). Гистологический материал фиксировали в 15% растворе нейтрального формалина в течение трех суток. Далее препараты промывали проточной водой в течение 12 часов. После этого материал помещали в емкость с трилоном Б. Декальцинацию проводили в течение 7 недель со сменой реактива каждую неделю. После декальцинации препараты промывали проточной водой в течение суток, обезвоживали и заливали в парафиновые блоки по общепринятой гистологической методике. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином Bio Vitrum (Россия). Фотографии получили на микроскопе Leica DM750 (Германия), используя окуляр 10 и объективы 10 и 40

и цифровую фотокамеру ICC50 (Leica, Германия). Гистоморфометрию проводили с помощью прикладной компьютерной программы анализа изображений ImageScope Color (версия M).

2.5. Особенности формирования групп пациентов, получающих хронический гемодиализ, с отдаленными результатами лечения

Из 264 оперированных на разных сегментах скелета с применением различных видов операций пациентов, а также 58 больных, которым из-за наличия противопоказаний к оперативному вмешательству применялись методики консервативного лечения согласно диализным карточкам и историям болезни, 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. Результаты лечения остальных 111 (34,5%) больных не учитывались, так как, во-первых, эти пациенты были оперированы в других клиниках разных регионов РФ, а, во-вторых, было невозможно собрать полноценные результаты лечения в динамике в течение всего послеоперационного периода. Таким образом, из оставшихся 211 пациентов самыми многочисленными были 3 группы с патологией тазобедренного и коленного суставов, а также больные с переломами различных локализаций (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Характеристика групп пациентов с отдаленными результатами лечения

	Группа 1, N=98 (патология тазобедренного сустава)		Группа 2, N=60 (патология коленного сустава)		Группа 3, N=53 (переломы различной локализации)	
	Опер. (N=81, 82,6%)	Консерв. (N=17, 17,4%)	Опер. (N=45, 75%)	Консерв. (N=15, 25%)	Опер. (N=42, 79,2%)	Консерв. (N=11, 20,8%)
Количество пациентов (без осложнений)	48 (59,2%)	4 (23,6%)	26 (57,8%)	10 (66,6%)	25 (59,5%)	4 (36,3%)
Количество пациентов (с осложнениями)	33 (40,8)	13 (76,4%)	19 (42,2%)	5 (33,4%)	17 (40,5)	7 (63,7%)

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). Типы выполненных операций пациентам третьей группы исследования представлены на рисунке 2.8.



**Рисунок 2.8. Виды оперативного и консервативного лечения
в третьей группы исследования**

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 клинико-рентгенологическая оценка проведенного лечения, а также определяли индекс социальной адаптации по Бартелу. Функциональный статус пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов оценивался по шкалам Oxford Hip and Knee Score. Степень выраженности болевого синдрома и удовлетворенность проведенного лечения оценивались на основании 10-балльной ВАШ (визуально-аналоговой шкалы). В 3-й группе пациентов с переломами различных локализаций в течение периода консолидации перелома применялись рентгенологические методы диагностики каждые 3–4 месяца в течение года.

2.6. Статистический анализ результатов диссертационного исследования

Описательная статистика для количественных данных приводилась в виде М (SD), т.е. величин среднего и стандартного отклонения. Для качественных данных указывалось число пациентов для данного значения и процент данного значения от общего количества пациентов, в виде N (n %) или n % (N).

Различия между двумя выборками с количественными значениями определялись при помощи критерия Стьюдента или рангового критерия Манна – Уитни. Параметрическая статистика применялась в случаях, когда изучаемые выборки были нормально распределены. Проверка нормальности проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка для выборок до 30 значений и критерия Колмогорова – Смирнова для выборок 30 и более значений. Для поиска различий в выборках по качественным атрибутам использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера для малых выборок, а именно, если одна из ожидаемых по методу χ^2 величин была меньше 10.

Критический уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05. При множественных сравнениях значимость определялась методом Холма – Бонферрони. Размеры выборок обосновывались при помощи анализа мощности, при этом минимальный необходимый уровень мощности принимался равным 0,8.

В диссертационной работе также использовался корреляционный анализ. В параметрическом случае рассчитывался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r), в непараметрическом – ранговый коэффициент корреляции Спирмена (rs).

Прогноз осложнений осуществлялся при помощи ступенчатого дискриминантного анализа. В результирующей формуле оценивался канонический коэффициент корреляции, а также проводился анализ чувствительности, специфичности, предсказательной способности дискриминантной формулы по прогнозу наличия и отсутствия осложнений, ложноположительных и ложноотрицательных прогнозов.

Оценка результатов пятилетней выживаемости пациентов проводилась с применением метода Каплана – Мейера с построением графика кривых дожития.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладной надстройки на базе Microsoft Excel, а также в программе IBM SPSS 20.0, Cytel Studio 8.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

3.1. Анализ данных регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества

Согласно данным отчета регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, опубликованного в конце 2017 г. (Томилина Н.А. с соавт., 2017), во всех регионах РФ, в том числе Санкт-Петербурге, Ленинградской области и Северо-Западном федеральном округе, отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа гемодиализных центров. Это обусловлено потребностью в процедурах гемодиализа и перитонеального диализа, связанной с увеличением количества пациентов с терминальной стадией ХБП (рис. 3.1, 3.2). Опубликованные данные также свидетельствуют об увеличении количества новых больных, т.е. пациентов, которым впервые стали выполнять программный гемодиализ по экстренным показаниям.

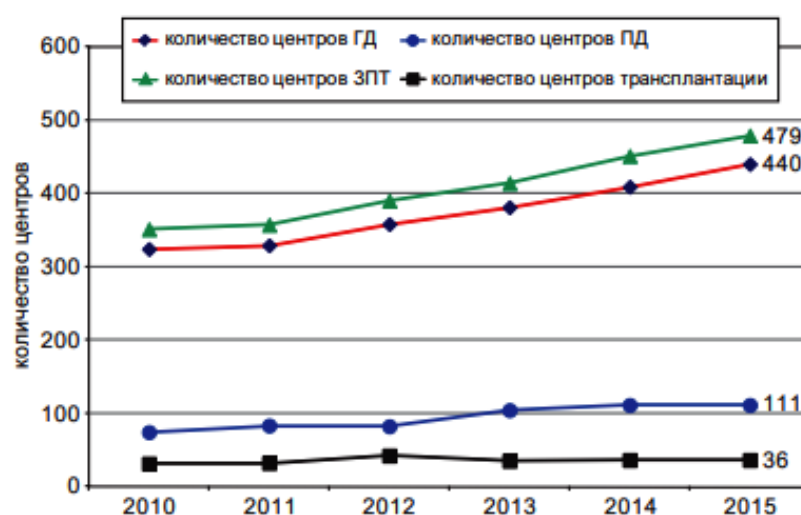


Рисунок 3.1. Динамические показатели увеличения гемодиализных центров
в РФ за 2010–2015 гг.

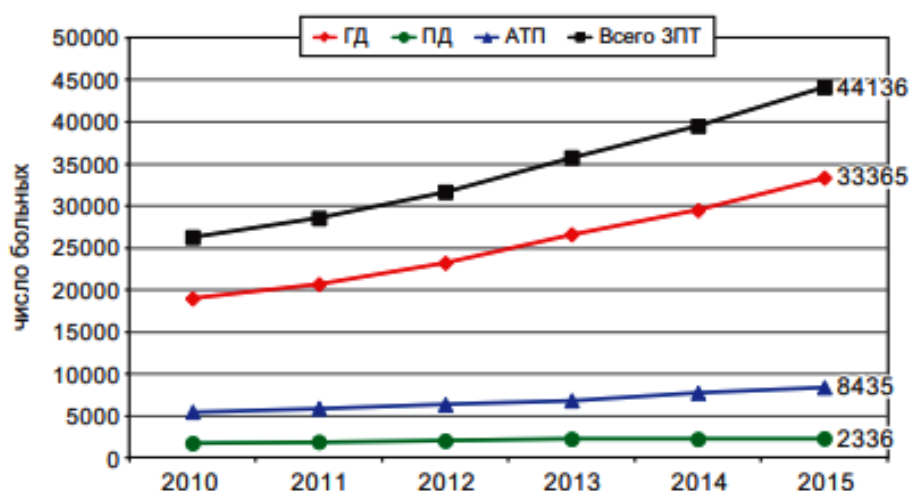


Рисунок 3.2. Показатель роста числа пациентов с терминальной ХБП в РФ за 2010–2015 гг.

С 2003 г. в Санкт-Петербурге ведется собственный регистр пациентов с ХБП, созданный на базе городского нефрологического центра (ГНЦ), который располагается в Мариинской больнице. Согласно данным регистра, на конец 2013 г. в Санкт-Петербурге зарегистрировано 52575 человек (10,5 тыс. на 1 млн населения или 1,3% взрослого населения) с различными признаками ХБП (Земченков А.Ю., Конакова И.Н., 2013). Количество больных с ХБП в Санкт-Петербурге увеличивается примерно на $8,6 \pm 0,9\%$ в год. Однако, согласно данным регистра ГРЦ СПб, число пациентов с ХБП 3-5 ст., т.е. находящихся в зоне риска на начало программного гемодиализа, составило 712 на млн населения, увеличиваясь на 22% ежегодно. С 2009 г. в регистр пациентов, находящихся на ЗПТ в Санкт-Петербурге, были включены 2548 пациентов, начавших получать гемодиализ.

Средний показатель обеспеченности ЗПТ в РФ составляет 301,2 больных на 1 млн населения, при этом в Санкт-Петербурге этот показатель выше — 441,9 больных на 1 млн населения (табл. 3.1). В рейтинге всех регионов нашей страны Санкт-Петербург находится на 4-м месте по обеспеченности населения гемодиализом и перитонеальным диализом.

Таблица 3.1

Структура показателей работы центров гемодиализа и количество больных, получающих ЗПТ, в СЗФО и Санкт-Петербурге (данные регистра на конец 2015 г.)

Регион	Число ГД-центров (N)	%	Число ГД-мест (N)	%	Число ГД-центров большой мощности (6 и > мест)	Число больных на 1 ГД место	Кол-во больных, получающих ЗПТ						
							Кол-во ГД- больных	% (относит. разных видов ЗПТ)	Кол-во ПД- больных	% (относит. разных видов ЗПТ)	Реципиенты с функционир. транспл.	% (относит. разных видов ЗПТ)	Всего ЗПТ больных
Сев.-Зап. ФО	62	100,0	673	100,0	44	5,7	3804	76,6	315	6,3	846	17,0	4965
СПб	25	40,3	246	36,5	18	6,8	1671	72,4	170	7,4	468	20,3	2309
Лен. область	6	9,6	97	14,4	5	4,6	464	73,6	16	2,6	145	23,8	609

Таблица 3.2

Обеспеченность заместительной почечной терапией пациентов с терминальной стадией ХБП в СЗФО и Санкт-Петербурге (данные регистра на конец 2015 г.)

Регион	Обеспеченность ЗПТ ТХПН на 1 млн населения			
	ГД	ПД	Реципиенты с функционир. транспл.	Всего ЗПТ
Северо-западный ФО	274,6	22,7	61,1	358,4
Санкт-Петербург	319,8	32,5	89,6	441,9
Ленинградская область	251,8	9,0	81,5	342,4

В сравнении с 2010 г. обеспеченность гемодиализом в Санкт-Петербурге увеличилась с 319,8 до 352,3 больных на миллион человек, т.е. на 9,2%. При этом отмечается значительный прирост процедур перитонеального диализа (более чем в 2 раза — с 32,5 до 89,6 больных на 1 миллион человек, $p < 0,05$), что свидетельствует о расширении данного вида медицинской помощи, которая не требует регулярного стационарного наблюдения. Согласно данным, представленным гемодиализными центрами Санкт-Петербурга, количество пациентов, находившихся на хроническом и перитонеальном диализе на конец 2015 г. составило соответственно 1671 (72,4%) и 170 (7,4%), еще 468 (20,3%) человек — пациенты-реципиенты с функционирующим трансплантатом почки (табл. 3.1, 3.2).

Суммарный прирост обеспеченностью ЗПТ в Санкт-Петербурге за 5 лет (с 2010 по конец 2015 г.) составил 20,3%. Согласно опубликованным данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, значительных темпов прироста обеспеченностью ЗПТ во всех регионах нашей страны удалось добиться за счет государственных программ по созданию центров на основе частно-государственного партнерства. Доля больных, получавших гемодиализ в частно-государственных центрах, составила 63,8%, соответственно менее половины пациентов (36,2%) продолжали посещать государственные учреждения. При этом отмечается тенденция к увеличению не только самих частно-государственных центров гемодиализа, но и увеличение пациентов, получающих в них медицинскую помощь.

Говоря о доступности заместительной почечной терапии, в первую очередь необходимо привести данные о количестве отделений, центров гемодиализа и гемодиализных мест в пересчете на 1 млн населения. В Санкт-Петербурге по последним данным функционирует 27 гемодиализных центров, которые обслуживают 1841 пациента, обеспечивая при этом 100% потребностей в данном виде медицинской помощи населения города. Всего в Северо-Западном федеральном округе функционирует 55 центров. Таким образом, больные Санкт-Петербурга составляют 34,5% всех пациентов региона. Из 19 центров гемодиализа лишь один центр рассчитан на среднюю мощность гемодиализного места, то есть

способен обслуживать не более 20 пациентов в день. Остальные 18 центров обладают мощностью 6 и более ГД мест, обеспечивая суммарно 246 ГД мест на млн населения.

Интересные данные приводятся о количестве впервые принятых на гемодиализ (так называемых «новых») больных в регионах. Так, согласно представленному графику, отмечается снижение почти на 100 человек показателя впервые принятых на гемодиализ больных по сравнению с 2014 и 2015 годами (рис. 3.3).



Рисунок 3.3. Количество впервые принятых на гемодиализ больных
в Санкт-Петербурге в 2010–2015 гг.

Интенсивность работы одного гемодиализного места в Санкт-Петербурге высока и составляет 6,8 пациентов. При этом во всем Северо-Западном федеральном округе отмечается самая высокая загруженность одного ГД места — 769 сеансов/место в год. Практически все больные получают процедуру гемодиализа три раза в неделю длительностью от 3,5 до 5 часов. В Санкт-Петербурге доля таких пациентов 98,6%.

Финансово-экономические затраты только на проведение процедур гемодиализа и лекарственное обеспечение одного пациента в год представлены в таблице 3.3. Однако при этом не учитываются затраты на лечение осложнений со стороны сердечно-сосудистой и костно-суставной систем, которые наиболее

подвержены патологическим изменениям при прогрессировании нарушений кальций-фосфорного обмена.

Таблица 3.3

Финансовые затраты на обеспечение жизнедеятельности одного пациента, находящегося на хроническом гемодиализе в год в СПб

Показатель	Тариф, руб.	Количество в год	На 1 пациента в год, руб.
Сеанс	4355,90	156	679 520,40
Месячное ведение	2142,30	12	25 707,60
Лекарственное обеспечение	1490,91	-	227 777,78
Итого	-	-	933 005,78

Таким образом, в отчетах регистров ЗПТ диализного общества России и Санкт-Петербурга отсутствуют данные о распространенности заболеваемости костей, суставов, позвоночника и всего опорно-двигательного аппарата у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Нет показателей травматизма среди этих больных по разным регионам, и, соответственно, анализа причин и мер профилактики. Не приводятся данные о количестве оперативных вмешательств, в том числе по высокотехнологичной медицинской помощи, количестве осложнений.

3.2. Результаты анкетирования пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в Санкт-Петербурге

В связи с перечисленными выше проблемами отсутствия данных о частоте, структуре и особенностях распространенности повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата у больных, получающих ЗПТ, была разработана анкета, направленная на выявление больных травматолого-ортопедического профиля в Санкт-Петербурге (приложение).

Разработка опросника была проведена согласно основным требованиям, предъявляемым к формированию анкет для возможности валидации полученных данных. Прежде всего, были поставлены конкретные цель и задачи предстоящего

исследования. Вопросы, предложенные в опроснике, имели варианты только односложных и закрытых альтернативных ответов. Анкета имела достаточную разрешающую способность, доступность и анонимность для опрашиваемых больных, логическую структуру. Общие пункты о гендерно-возрастных данных пациенты заполняли самостоятельно, блок вопросов о наличии сопутствующих заболеваний и приеме лекарственных средств был отобран из диализных карточек пациентов. В анкете пациентам предлагалось либо в письменном виде, либо через интернет-портал (Google-form) ответить на 32 вопроса. Первый блок вопросов касался паспортных данных, гендерного различия, возраста и диагнозов. Второй блок вопросов предполагал выявление заболеваемости костей и суставов конечностей, позвоночника, а также частоту и характер повреждений. Дополнительно пациентам предлагалось указать анамнез оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате после начала пожизненного гемодиализа. Также перед пациентами были поставлены вопросы относительно выраженности болевого синдрома по 10-балльной ВАШ и его основной локализации. В третьем разделе необходимо было выявить особенности диагностики и, соответственно, их дефекты на амбулаторном этапе наблюдения. Немаловажная роль среди вопросов, заданных в данном разделе пациентам, отводилась рентгенологическим и лабораторным методам диагностики, а также их частоте. Последний раздел вопросов касался качества жизни, эмоционального состояния и степени ограничения жизнедеятельности больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Данная часть опросника была заимствована из KDQOL-SF (в части, касающейся «психического здоровья», «социального функционирования») в переводе на русский язык И.А. Васильевой (2017). И, наконец, в конце анкеты пациенты должны были указать, какие препараты они получают в течение длительного времени, находясь на гемодиализе.

Первым этапом исследования являлось составление перечня стационаров Санкт-Петербурга, в которых выполняется хронический гемодиализ для жителей города, а также количество аппаратов «искусственная почка» и ГД-мест. К сожалению, не от всех стационаров удалось получить необходимые данные.

Однако если сопоставлять полученные нами результаты с данными, приведенными в регистре ЗПТ на конец 2015 года, то из 25 ГД центров Санкт-Петербурга, фигурирующих в отчете регистра, удалось опросить 15 основных ГД-центров, на долю которых приходится 96,05% всех пациентов, находящихся на гемодиализе. Отсутствующие в перечне стационары объединены в диаграмме на рисунке 3.4 в «прочие», из которых лишь 66 (3,95%) пациентов не учтено в статистической обработке.

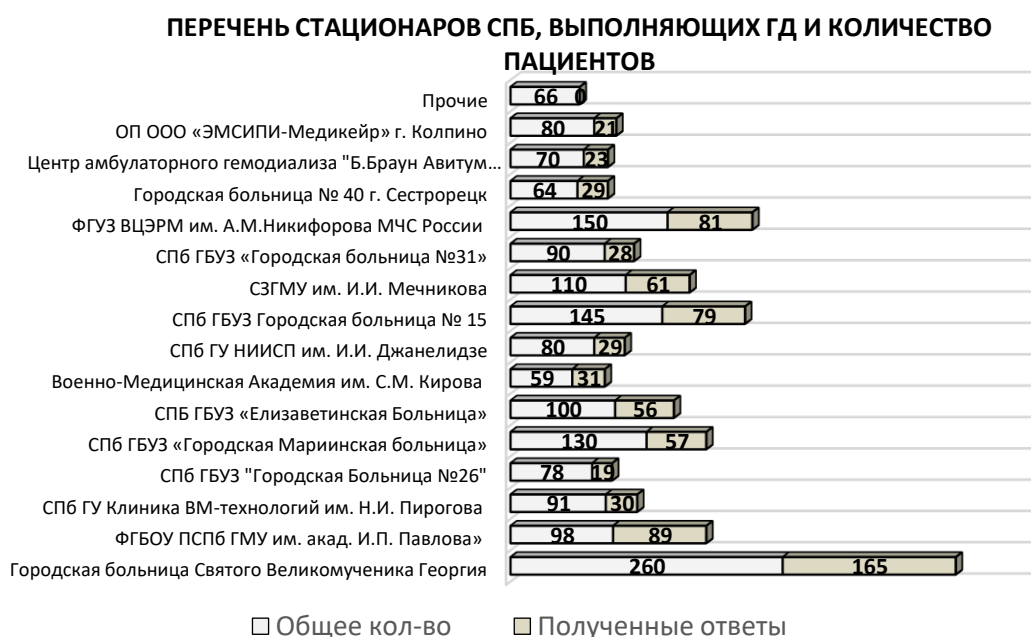


Рисунок 3.4. Перечень стационаров Санкт-Петербурга, в которых выполняется гемодиализ, а также количество пациентов, прикрепленных к ним

К сожалению, из общего числа учтенных больных (1605 человек) в перечне стационаров Санкт-Петербурга, выполняющих хронический гемодиализ, ответили на предложенные анонимные анкеты лишь 798 (49,7%) человек. От остальных 807 (51,3%) больных по разным причинам получить данные не удалось. Тем не менее, полученных данных хватило для проведения полноценного статистического анализа. Более того, проведенный анализ мощности (power analysis) показал, что минимальные размеры выборок при сборе анкетных данных соблюдены во всех случаях полученных статистических различий. Например, при определении связи срока гемодиализа и остеопороза анализ мощности показал, что для достижения

общепринятой мощности 0,8 достаточно было проанализировать 100 человек: 73 — для группы без остеопороза и 27 — для группы с остеопорозом (в проведенном исследовании соответственно 582 человека и 216 человек).

Согласно полученным результатам анкетирования, половозрастной состав 798 пациентов представлен на рисунке 3.5.

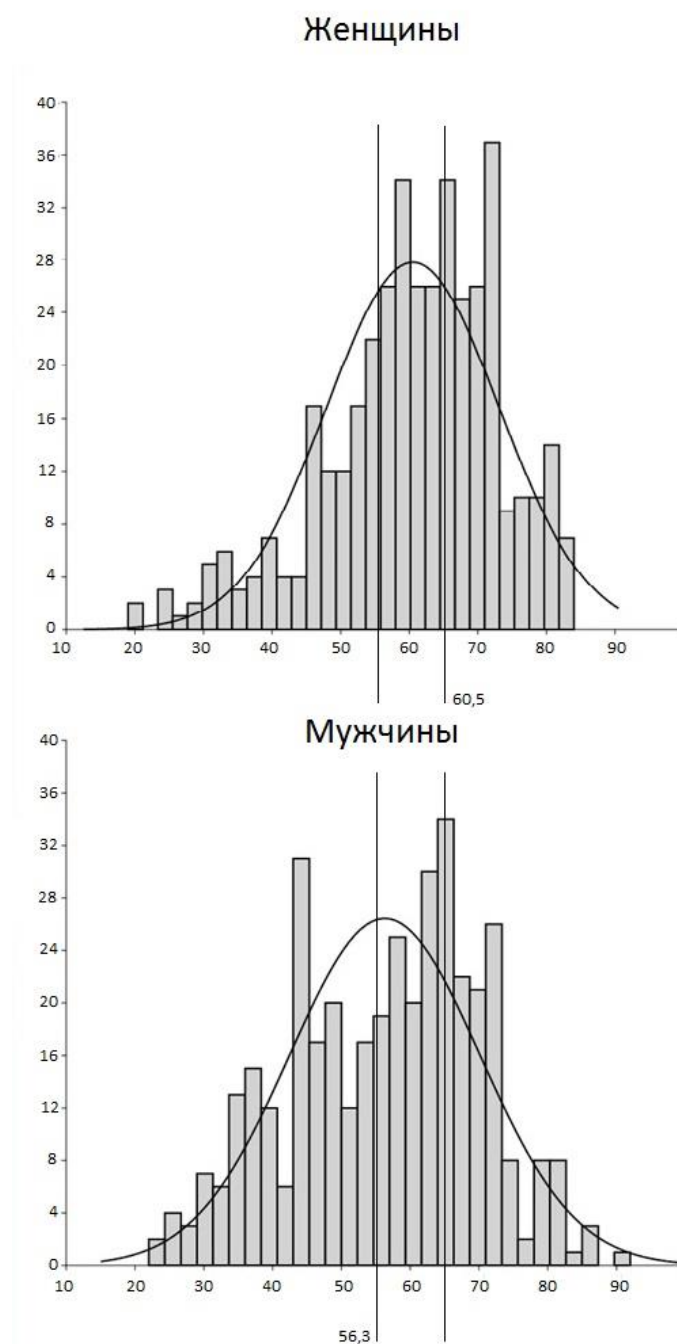


Рисунок 3.5. Распределение анкетированных пациентов по полу и возрасту

Количество женщин составило 405, мужчин – 393, соотношение мужчин к женщинам 1:1,03 не является статистически значимым. Но по среднему возрасту между мужчинами и женщинами получена статистически значимая разница, $p < 0,001$ (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Средний возраст больных, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге, которые участвовали в анкетировании

Пол	Число больных	Возраст, лет среднее значение (SD)	р
Мужской	393 (49,2%)	56,3 (SD — 13,8)	$p < 0,001$
Женский	405 (50,8%)	60,5 (SD — 12,6)	
Всего	798 (100%)	58,4 (SD — 13,4)	—

Средний срок получения заместительной почечной терапии среди всех опрошенных больных составили 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 (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Средняя продолжительность нахождения на хроническом гемодиализе анкетированных больных

Пациенты	Кол-во больных	Кол-во месяцев, среднее значение (SD)	Значение р
Оперированные	138 (17,3%)	93,6 (SD – 69,6)	$P < 0,01$
Неоперированные	660 (82,7%)	74,3 (SD – 65,1)	
Итого	798 (100%)	77,6 (SD – 66,3)	—

Интересные данные получены при анализе половозрастной структуры и средних сроков получения заместительной почечной терапии и корреляции этих данных с диагнозом «остеопороз» (табл. 3.6). Сроки получения гемодиализа у пациентов с остеопорозом составляют 109,3 (стандартное отклонение – 76,9) мес., что в 1,6 раз превышает соответствующие сроки у пациентов без остеопороза – 65,8 (SD – 57,7) мес. ($p < 0,001$). Также остеопороз гораздо чаще встречался среди женщин, что связано не только со сроками программного гемодиализа, но и эндокринными нарушениями при постменопаузе.

Таблица 3.6

Половозрастные характеристики и сроки гемодиализа у пациентов с наличием остеопороза и его отсутствием

Показатель		Нет остеопороза (N=582)	Есть остеопороз (N=216)	Значение p
Срок гемодиализа, мес.		65,8 (SD — 57,7)	109,3 (SD — 76,9)	$P < 0,001$
Пол	муж.	328 (56,3%)	65 (30,01%)	$P < 0,001$
	жен.	254 (43,7%)	151 (69,99%)	
Возраст, лет		57,1 (SD — 13,7)	62,1 (SD — 11,6)	$P < 0,001$

Кроме того, у пациентов с остеопорозом в 2,8 раз чаще проявлялся болевой синдром по сравнению с больными без остеопороза (33% против 12%), $p < 0,001$ (рис. 3.6), что может быть связано с увеличенной частотой патологических переломов у пациентов с наличием остеопороза.



Рисунок 3.6. Степень выраженности болевого синдрома в зависимости от наличия или отсутствия остеопороза

Средние показатели болевого синдрома в области костей и суставов различной локализации по 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 значительно меньше, чем у оперированных — 3,7 (SD 2,2) балла, $p < 0,05$ (рис. 3.7). 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.

Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ

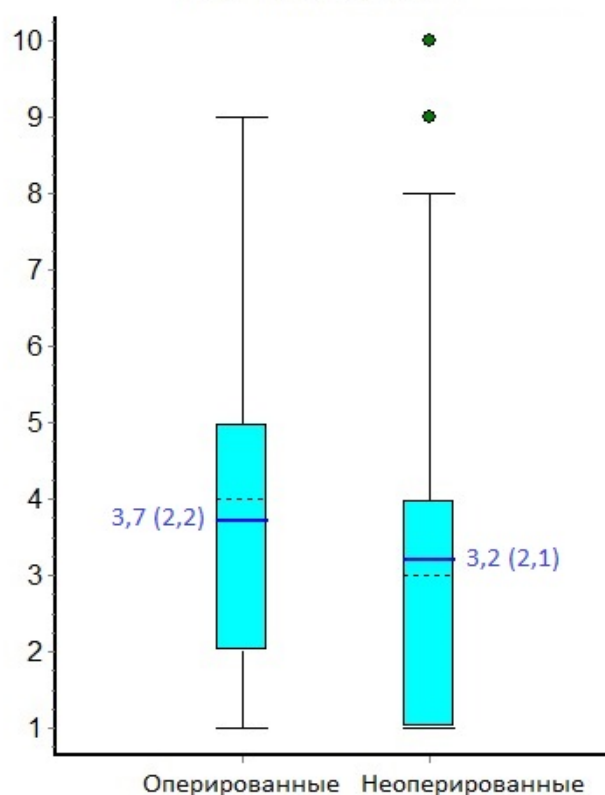


Рисунок 3.7. Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ у оперированных и неоперированных пациентов

Продолжая исследование в области выраженности, локализации и продолжительности болевого синдрома, было обнаружено, что за последние 12 месяцев боль в области костей, суставов, позвоночника определялась у 556 (69,7%) человек, из них у 319 (57,4%) женщин и 237 (42,6%) мужчин. При этом получены статистически значимые различия по полу с теми, у кого болевой синдром отсутствовал: 242 человека, из них 86 (35,5%) женщин и 156 (64,5%) мужчин. Средний возраст людей, предъявлявших жалобы на боль — 59,6 (SD 12,6) лет, что меньше, чем у больных с отсутствием 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 3.8. 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%).

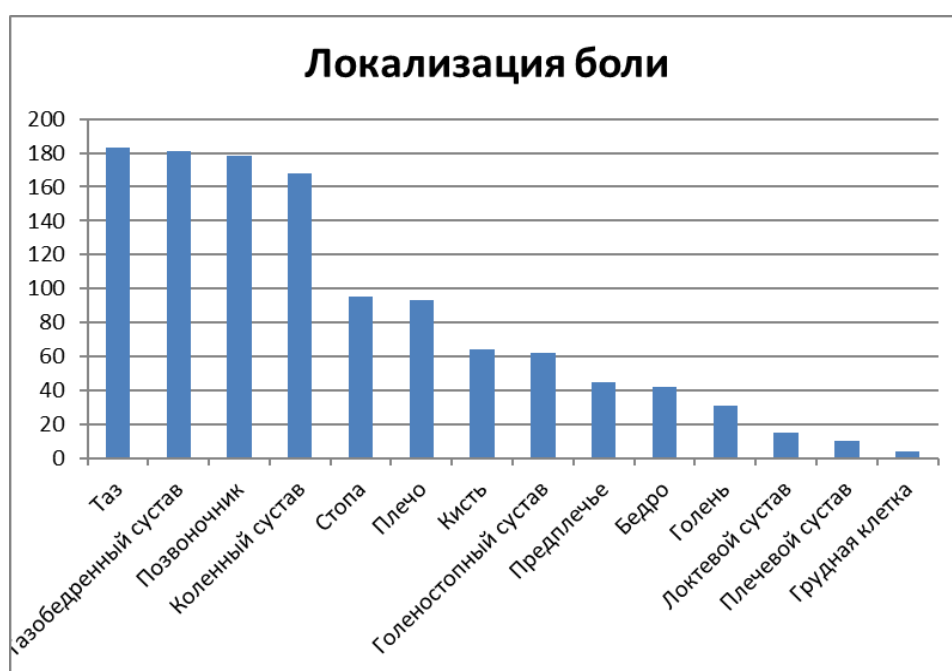


Рисунок 3.8. Локализация болевого синдрома в различных отделах ОДА у анкетированных пациентов, получавших гемодиализ в СПб

При анализе степени выраженности болевого синдрома и его корреляции с приемом лекарственных средств получены следующие данные. Прием витамина D₃ не связан с болевым синдромом у принимающих его пациентов: у 43% (240 человек) боль есть, у 42% (102 человека) боли нет (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Статистические показатели связи болевого синдрома с приемом различных лекарственных препаратов

Лекарственный препарат	Есть болевой синдром	Болевой синдром отсутствует	Значение Р
Витамин D ₃			
Принимает	240 (43%)	102 (42%)	p>0,05
Не принимает	316 (57%)	140 (58%)	
Эритропоэтин			
Принимает	283 (51%)	103 (43%)	p<0,05
Не принимает	273 (49%)	139 (57%)	
Кальций			
Принимает	370 (67%)	158 (65%)	p<0,001
Не принимает	186 (33%)	84 (35%)	
Бифосфонаты			
Принимает	14 (3%)	3 (1%)	p>0,05
Не принимает	542 (97%)	239 (99%)	
Фосфатбиндеры			
Принимает	78 (14%)	24 (10%)	p>0,05
Не принимает	478 (86%)	218 (90%)	
Анальгетики			
Принимает	370 (67%)	29 (12%)	p<0,001
Не принимает	186 (33%)	213 (88%)	
БАДы			
Принимает	41 (7%)	15 (6%)	p>0,05
Не принимает	515 (93%)	227 (94%)	

В то же время получена статистически значимая разница между приемом анальгетиков, кальция, эритропоэтина и наличием болевого синдрома. Пациенты, имеющие болевой синдром, в 5,5 раз чаще принимают анальгетические препараты, чем не имеющие – 67% (370 человек) против 12% (29 человек), p<0,001.

3.3. Частота и структура травматизма среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в Санкт-Петербурге (по результатам анкетирования)

Основной задачей анкетирования пациентов гемодиализного профиля являлось выявление особенностей и частоты травматизма и заболеваемости опорно-двигательного аппарата. 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%) из 798 человек отмечались различные ортопедические заболевания костей, суставов, позвоночника. Гендерно-возрастное распределение пациентов с травмами и заболеваниями представлено на рисунках 3.9 и 3.10.

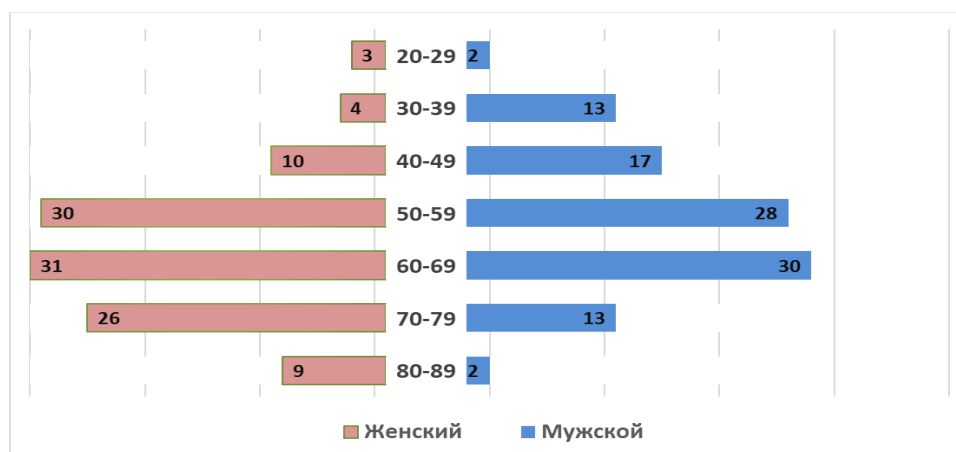


Рисунок 3.9. Распределение пациентов с травмами опорно-двигательного аппарата по полу и возрасту

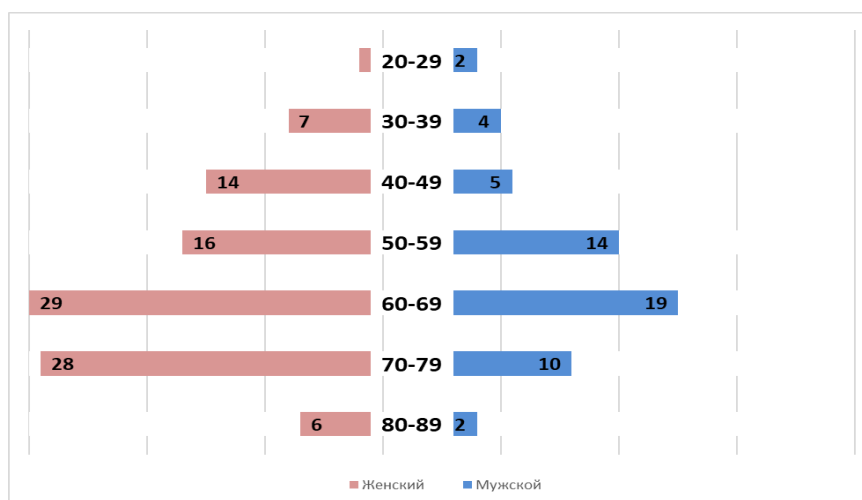


Рисунок 3.10. Распределение пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата по полу и возрасту

Средний возраст пациентов с травмами составил 58,9 (SD – 13,5) лет, с заболеваниями ортопедического профиля – 60,8 (SD - 13,3) лет. Отмечается, что у пациентов с травмами средний возраст был незначительно ниже по сравнению с пациентами, у которых были заболевания ($p>0,05$). Кроме того, как видно из представленных выше диаграмм, переломы и повреждения мягких тканей у лиц мужского пола чаще встречались в возрасте от 20 до 49 лет, а у женщин чаще в старшей возрастной группе (более 70 лет). В возрасте от 50 до 70 лет разницы между мужчинами и женщинами в частоте травматизма не выявлено. Анализ структуры заболеваемости ортопедической патологией пациентов, получающих хронический гемодиализ, показал, что чаще болеют женщины (1,8:1,0). На рисунке 3.11 представлено распределение основных ортопедических заболеваний согласно данным анкет. 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 суставы.

По локализации наиболее часто встречались пациенты с переломами костей кисти (94 случая — 11,8%), предплечья (71 случай — 8,9%), стопы (54 случая — 6,8%) и голеностопного сустава (51 случай — 6,4%). Распределение частоты переломов остальных отделов опорно-двигательного аппарата представлено в таблице 3.8.



Рисунок 3.11. Структура ортопедической патологии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

Таблица 3.8. Частота переломов различной локализации у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в СПб

Локализация повреждения	Частота переломов	Частота повреждения мягких тканей
Таз	37 (4,6%)	1 (0,1%)
Область тазобедренного сустава	30 (3,8%)	1 (0,1%)
Позвоночник	29 (3,6%)	0 (0%)
Область коленного сустава	32 (4%)	11 (1,4%)
Стопа	54 (6,8%)	0 (0%)
Плечо	40 (5%)	3 (0,4%)
Кисть	94 (11,8%)	2 (0,3%)
Область голеностопного сустава	51 (6,4%)	2 (0,3%)
Предплечье	71 (8,9%)	1 (0,1%)
Бедро	26 (3,3%)	6 (0,8%)
Голень	37 (4,6%)	2 (0,3%)
Область локтевого сустава	3 (0,4%)	0 (0%)
Область плечевого сустава	14 (1,8%)	3 (0,4%)
Ребра и грудина	33 (4,1%)	0 (0%)

Кроме того, в данной таблице приведены данные о частоте повреждений мягких тканей. Полученные в результате анкетирования данные о частоте переломов у пациентов с терминальной стадией ХБП сопоставимы с общемировыми литературными данными. Так, в отчетах датского национального регистра научных исследований сообщается, что показатель травматизма среди пациентов, находящихся на ЗПТ, составляет 12,8% (Готье С.В. с соавт., 2004). В отчете МинЗдрава РФ за 2018 год приводятся данные, относительно частоты травматизма в пределах 9,8% среди взрослого населения. В нашем исследовании, показатель травматизма среди пациентов гемодиализного профиля составил 27,3% (218 человек).

Также получено статистически значимое отличие в частоте повреждений мягких тканей и переломов по локализациям, $p < 0,001$ (рис. 3.12).

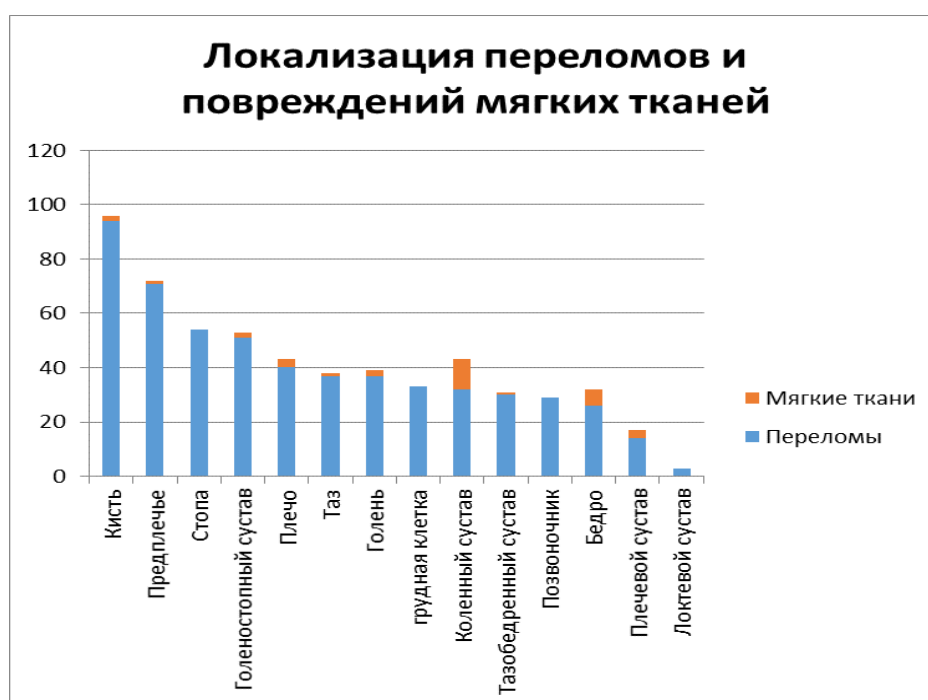


Рисунок 3.12. Частота переломов и повреждений мягких тканей
по локализациям

В 72,3% случаев (263 человека) переломы и повреждения мягких тканей имели бытовой характер, в 27,7% случаев (101 пациент) — патологический. Патологические переломы в 98,6% случаев происходили у пациентов на фоне остеопороза. В целом диагноз «остеопороз» отмечался у 216 (27,6%) из 798 опрошенных больных. Средние сроки получения программного гемодиализа у пациентов с остеопорозом составили 109,3 (SD – 76,9) мес, что в 1,6 раз превышает соответствующие сроки у пациентов без остеопороза — 65,8 (SD-57,7) мес, $p < 0,001$ (табл. 3.9). У пациентов с остеопорозом болевой синдром присутствовал в 64% (370 человек), что значительно больше, чем у пациентов без остеопороза – 36% случаев (186 человек), $p < 0,001$.

Таблица 3.9

**Зависимость половозрастных и прочих показателей
от наличия остеопороза**

Показатель	Есть остеопороз	Нет остеопороза	Р
Количество пациентов, N	216 (27,06%)	582 (72,94%)	
Срок гемодиализа, мес	109,3 (SD-76,9)	65,8 (SD-57,7)	p<0,001
Пол			
М	65 (30%)	328 (56%)	p<0,001
Ж	151 (70%)	254 (44%)	
Возраст, лет	62,1 (SD-11,6)	57,1 (SD-13,7)	p<0,001
Наличие паратиреоидэктомии	63 (39%)	95 (16%)	p<0,001
Отсутствие паратиреоидэктомии	153 (71%)	487 (84%)	
Наличие болевого синдрома (кости/суставы)	186 (36%)	370 (64%)	p<0,001
Отсутствие болевого синдрома (кости/суставы)	30 (14%)	212 (86%)	

Также получены значимые отличия по полу и возрасту среди больных, имеющих и не имеющих диагноз «остеопороз». Результаты анализа частоты переломов на фоне остеопороза отражены в таблице 3.10. При наличии остеопороза среди больных гемодиализного профиля чаще всего (статистически значимо, $p<0,01$) выявлялись переломы бедренной и плечевой костей, позвоночника, таза, голеностопного, коленного и тазобедренного суставов. Для костей голени, грудины, кисти, ключицы, костей предплечья, ребер, стопы, локтевого и плечевого суставов значимых различий по числу переломов не обнаружено.

Таблица 3.10. Локализации переломов у пациентов с остеопорозом и без остеопороза, находящихся на хроническом гемодиализе в СПб

Локализация перелома	Нет остеопороза	Есть остеопороз	Р-значение
Бедро	[Не было перелома] 569 (98%) [Был перелом] 13 (2%)	[Не было перелома] 203 (94%) [Был перелом] 13 (6%)	<0,01
Голень	[Не было перелома] 558 (96%) [Был перелом] 24 (4%)	[Не было перелома] 203 (94%) [Был перелом] 13 (6%)	$\geq 0,05$
Грудина	[Не было перелома] 575 (99%) [Был перелом] 7 (1%)	[Не было перелома] 212 (98%) [Был перелом] 4 (2%)	$\geq 0,05$
Кисть	[Не было перелома] 513 (88%) [Был перелом] 69 (12%)	[Не было перелома] 191 (88%) [Был перелом] 25 (12%)	$\geq 0,05$
Ключица	[Не было перелома] 575 (99%) [Был перелом] 7 (1%)	[Не было перелома] 212 (98%) [Был перелом] 4 (2%)	$\geq 0,05$
Плечо	[Не было перелома] 561 (96%) [Был перелом] 21(4%)	[Не было перелома] 197 (91%) [Был перелом] 19(9%)	<0,01
Позвоночник	[Не было перелома] 566 (97%) [Был перелом] 16(3%)	[Не было перелома] 203(94%) [Был перелом] 13(6%)	<0,05
Предплечье	[Не было перелома] 528(91%) [Был перелом] 54(9%)	[Не было перелома] 199 (92%) [Был перелом] 17(8%)	$\geq 0,05$
Рёбра	[Не было перелома] 575 (99%) [Был перелом] 7(1%)	[Не было перелома] 212 (98%) [Был перелом] 4(2%)	$\geq 0,05$
Стопа	[Не было перелома] 540 (93%) [Был перелом] 42(7%)	[Не было перелома] 204 (94%) [Был перелом] 12(6%)	$\geq 0,05$
Таз	[Не было перелома] 565 (97%) [Был перелом] 17(3%)	[Не было перелома] 196 (91%) [Был перелом] 20(9%)	<0,001
Голеностопный сустав	[Не было перелома] 553 (95%) [Был перелом] 29(5%)	[Не было перелома] 194 (90%) [Был перелом] 22(10%)	<0,01
Коленный сустав	[Не было перелома] 566 (97%) [Был перелом] 16(3%)	[Не было перелома] 200 (93%) [Был перелом] 16(7%)	<0,01
Локтевой сустав	[Не было перелома] 579 (99%) [Был перелом] 3(1%)	[Не было перелома] 216 (100%)	$\geq 0,05$
Плечевой сустав	[Не было перелома] 572 (98%) [Был перелом] 10(2%)	[Не было перелома] 212 (98%) [Был перелом] 4(2%)	$\geq 0,05$
Тазобедренный сустав	[Не было перелома] 569 (98%) [Был перелом] 13(2%)	[Не было перелома] 199 (92%) [Был перелом] 17(8%)	<0,001

Также был проведен анализ связи между наличием перелома у больного, находящегося на хроническом гемодиализе, и наличием болевого синдрома в целом и по анатомическим локализациям. Общее распределение по выраженности боли и частоте переломов в зависимости от локализации статистически различается, $p < 0,001$. На рисунке 3.13 представлена диаграмма распределения болевого синдрома и наличия перелома в каждой конкретной анатомической области. Однако при проведении корреляционного анализа коэффициент корреляции Спирмена был низким ($r_s = 0,22$, $p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между болевым синдромом и наличием перелома среди опрошенных пациентов.

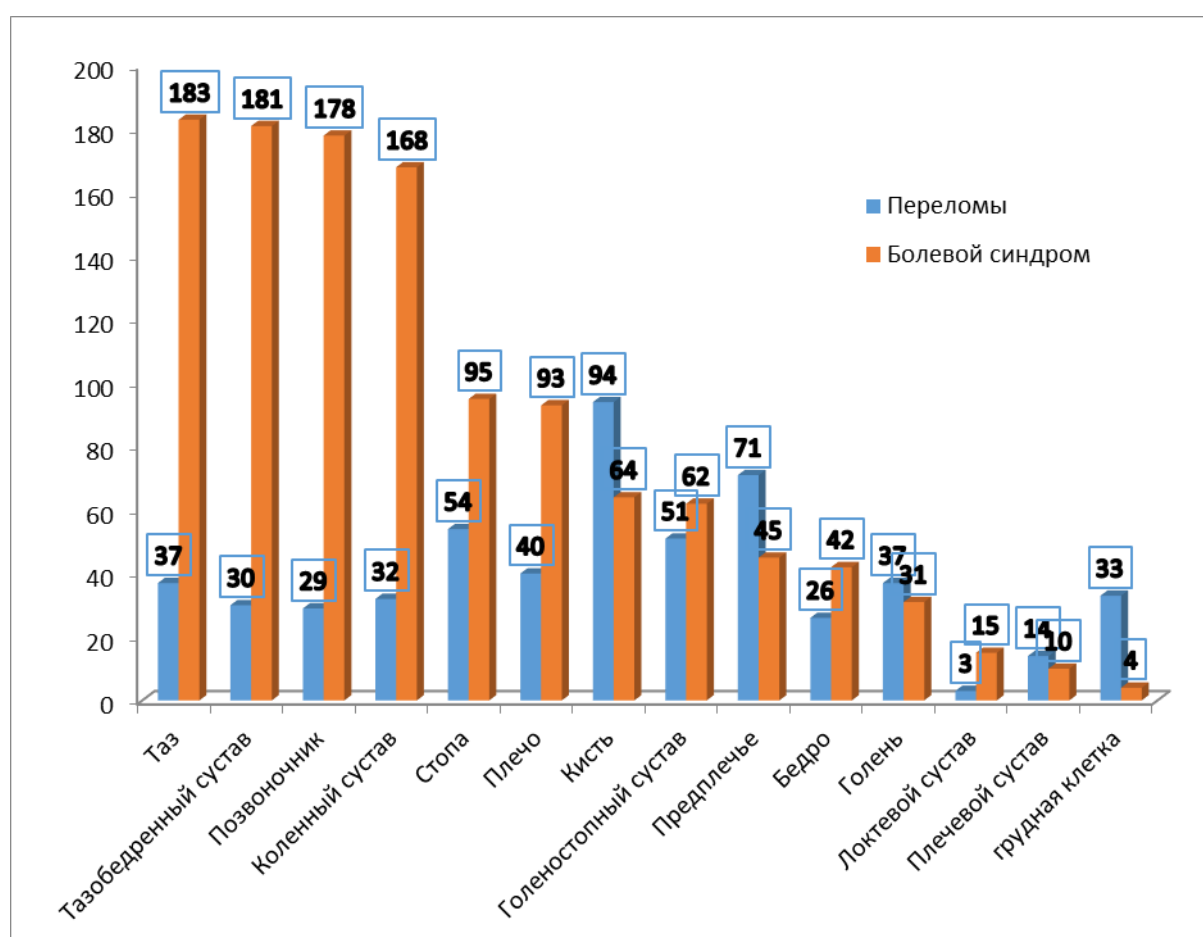


Рисунок 3.13. Распределение пациентов с болевым синдромом в зависимости от локализации перелома по анатомическим областям у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

Общее количество оперированных пациентов на различных сегментах костей, суставах, позвоночнике составило 138 (17,3%) человек, что составляет

37,9% больных, из тех пациентов, у которых ранее имелись переломы в анамнезе, при этом общее количество операций составило 174 (21,8%). В таблице 3.11 представлены данные о локализациях оперативных вмешательств, а также о частоте различных осложнений после них.

Таблица 3.11

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 (из 798 опрошенных пациентов)	138 (17,3%)	174 (21,8%)	33 (18,9%)

Наибольшее количество операций было выполнено при переломах костей верхней и нижней конечностей с применением различных видов остеосинтеза (46,5%), а также эндопротезирований тазобедренного и коленного суставов (28,2%).

Количество осложнений после всех операций травматолого-ортопедического профиля составило 18,9% (33 пациента). К сожалению, в данной части опросника было сложно выделить структуру и характер осложнений (общесоматические или ортопедические), так как пациенты отвечали односложно. Эта часть хирургического лечения повреждений опорно-двигательного аппарата у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, будет подробно освещена в главе 7. Однако среди указанных в таблице 3.11 осложнений хирургического лечения обращает на себя внимание большое их количество после операций на мягких тканях, сухожилиях и мышцах, что свидетельствует, с одной стороны, о низком качестве вышеуказанных мягкотканых структур, а с другой стороны – о неэффективности применения стандартных подходов (шов разрыва сухожилия/мышцы).

3.4. Физическая активность и качество жизни пациентов травматолого-ортопедического профиля, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге

Заключительный блок вопросов в анкете для пациентов, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге, касался их качества жизни, эмоционального состояния, физической активности и зависимости от сторонней помощи. На рисунке 3.14 представлены данные об эмоциональном фоне опрошенных больных.

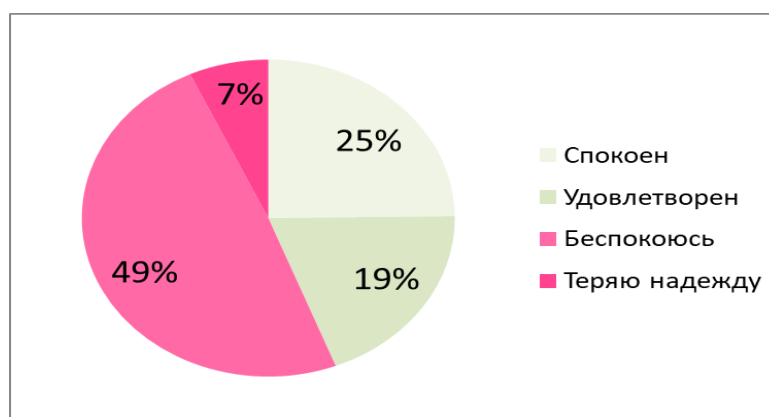


Рисунок 3.14. Распределение показателей эмоционального состояния пациентов, получающих хронический гемодиализ в СПб

Из полученных данных видно, что только 19% (154) пациентов, получающих ЗПТ, спокойны за состояние своего здоровья, а еще 25% опрошенных человек удовлетворены качеством своей жизни. При этом была получена статистически значимая зависимость между эмоциональным состоянием пациентов и повседневной активностью ($p < 0,001$ по критерию χ^2). На рисунке 3.15 видна прямая зависимость между этими двумя параметрами, то есть, чем более затруднена повседневная активность (П), тем тревожнее эмоциональное состояние (Э).

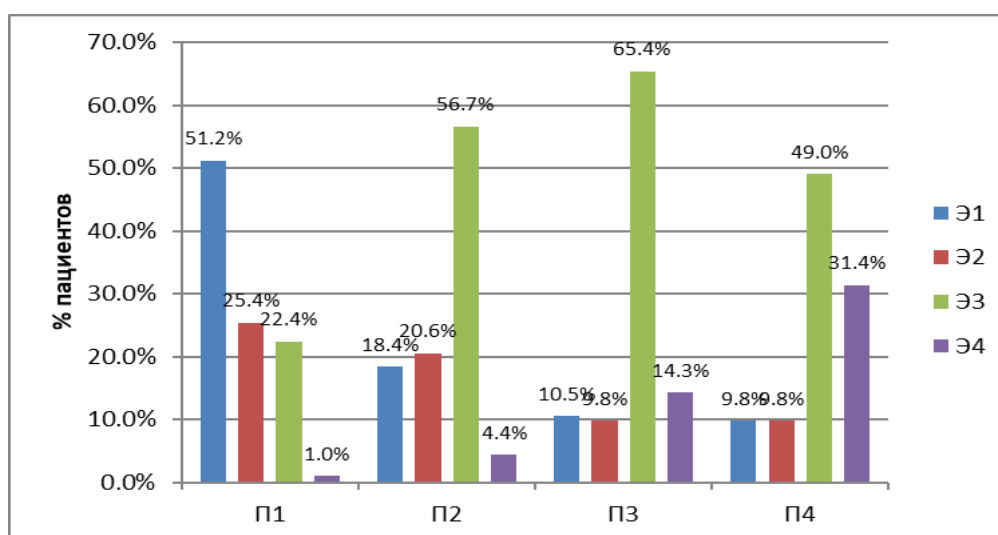


Рисунок 3.15. Распределение пациентов с разной степенью повседневной активности (П) по степени тревожности (Э), где Э1-Э4 степень тревожности эмоционального состояния; П1-П4 степень активности в повседневной жизни ($p < 0,001$)

Также получена статистическая значимость отличий между эмоциональным состоянием и активностью ходьбы, а также способностью ухаживать за собой, что не является отличительной особенностью по сравнению с пациентами обычной популяции без терминальной ХБП. Однако при анализе активности ходьбы и применения дополнительных средств опоры оказалось, что менее 30% опрошенных не испытывают никаких трудностей при ходьбе в обычной жизни, а 29% больных, находящихся на хроническом гемодиализе, применяют постоянно дополнительные средства опоры (костыли, трость, ходунки, кресло-каталка). На рисунках 3.16 и 3.17 продемонстрированы результаты активности ходьбы опрошенных пациентов гемодиализного профиля.

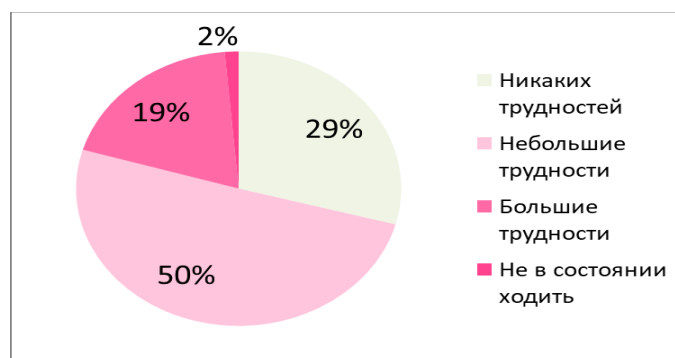


Рисунок 3.16. Результаты анализа двигательной активности в повседневной жизни среди анкетированных пациентов в Санкт-Петербурге



Рисунок 3.17. Применение дополнительных средств опоры во время ходьбы больными, получающими хронический гемодиализ

Показатель способности ухаживать за собой оказался зависимым параметром, который статистически значимо влиял на эмоциональное состояние пациентов ($p < 0,001$). В таблице 3.12 продемонстрированы результаты эмоционального состояния и активности в повседневной жизни в зависимости от способности ухаживать за собой.

Таблица 3.12

Результаты эмоционального состояния и активности в повседневной жизни в зависимости от способности ухаживать за собой ($p < 0,001$)

	N (общее)	Я спокоен	Я удовлетворен качеством своей жизни	Я беспокоюсь, что мое состояние может ухудшиться	Я теряю надежду на то, что смогу одолеть свою болезнь
		Э*1 (N=198)	Э2 (N=154)	Э3 (N=391)	Э4 (N=55)
Может ухаживать за собой	690	190 (27,5%) (96,0% Э1)	146 (21,2%) (94,8% Э2)	327 (47,4%) (83,6% Э3)	27 (3,9%) (49,1% Э4)
Не может ухаживать за собой	108	8 (7,4%) (4,0% Э1)	8 (7,4%) (5,2% Э2)	64 (59,3%) (16,4% Э3)	28 (25,9%) (50,9% Э4)
	N (общее)	Моя привычная повседневная деятельность дается без труда	Моя привычная деятельность немного затруднена	Моя привычная деятельность очень затруднена	Я полностью зависю от помощи родственников/ знакомых/ соседей
		П**1 (N=201)	П2 (N=413)	П3 (N=133)	П4 (N=35)
Может ухаживать за собой	690	198 (28,7%) (98,5% П1)	389 (56,4%) (94,2% П2)	87 (12,6%) (65,4% П3)	16 (2,3%) (31,4% П4)
Не может ухаживать за собой	108	3 (2,8%) (1,5% П1)	24 (22,2%) (5,8% П2)	46 (42,6%) (34,6% П3)	35 (32,4%) (68,6% П4)

Примечание: * Э — эмоциональное состояние; ** П — повседневная активность.

Данные таблицы 3.12 показывают, что пациентам, которые могут ухаживать за собой, повседневная деятельность дается без труда (П1) или немного затруднена

(П2) – так ответили 85% пациентов. В группе пациентов, которые не могут ухаживать за собой самостоятельно, на ответы П1 и П2 приходится лишь 25%. Кроме того, у пациентов, которые могут ухаживать за собой, показатели позитивного (Э1, Э2) и негативного (Э3, Э4) эмоционального состояния распределились примерно поровну. В группе пациентов, которые не могут ухаживать за собой самостоятельно, негативное эмоциональное состояние преобладает у 85% пациентов и лишь у 15% – позитивное.

При оценке степени повседневной активности была выявлена статистически значимая связь между уровнем активности и наличием переломов и травм нижних конечностей ($p < 0,05$). Среди пациентов, которым ежедневная деятельность дается без труда, 16% больных имеют переломы, а среди пациентов, у которых она очень затруднена — 29%. Однако переломы нижних конечностей не сказываются на активности ходьбы ($p > 0,05$). Различия в соотношениях пациентов с переломами и без переломов примерно одинаковы для каждого ответа по активности ходьбы, что видно на рисунке 3.18. Самое большое различие — между долей пациентов с переломами среди всех, кто не испытывает трудности при ходьбе — 17%, и долей пациентов с переломами среди всех, кто испытывает большие трудности при ходьбе — 25%. Этой разницы в 8% и меньше недостаточно для значимости отличия распределений ответов между пациентами с переломами и без них, а значит и для зависимости между наличием переломов нижних конечностей и активностью ходьбы.

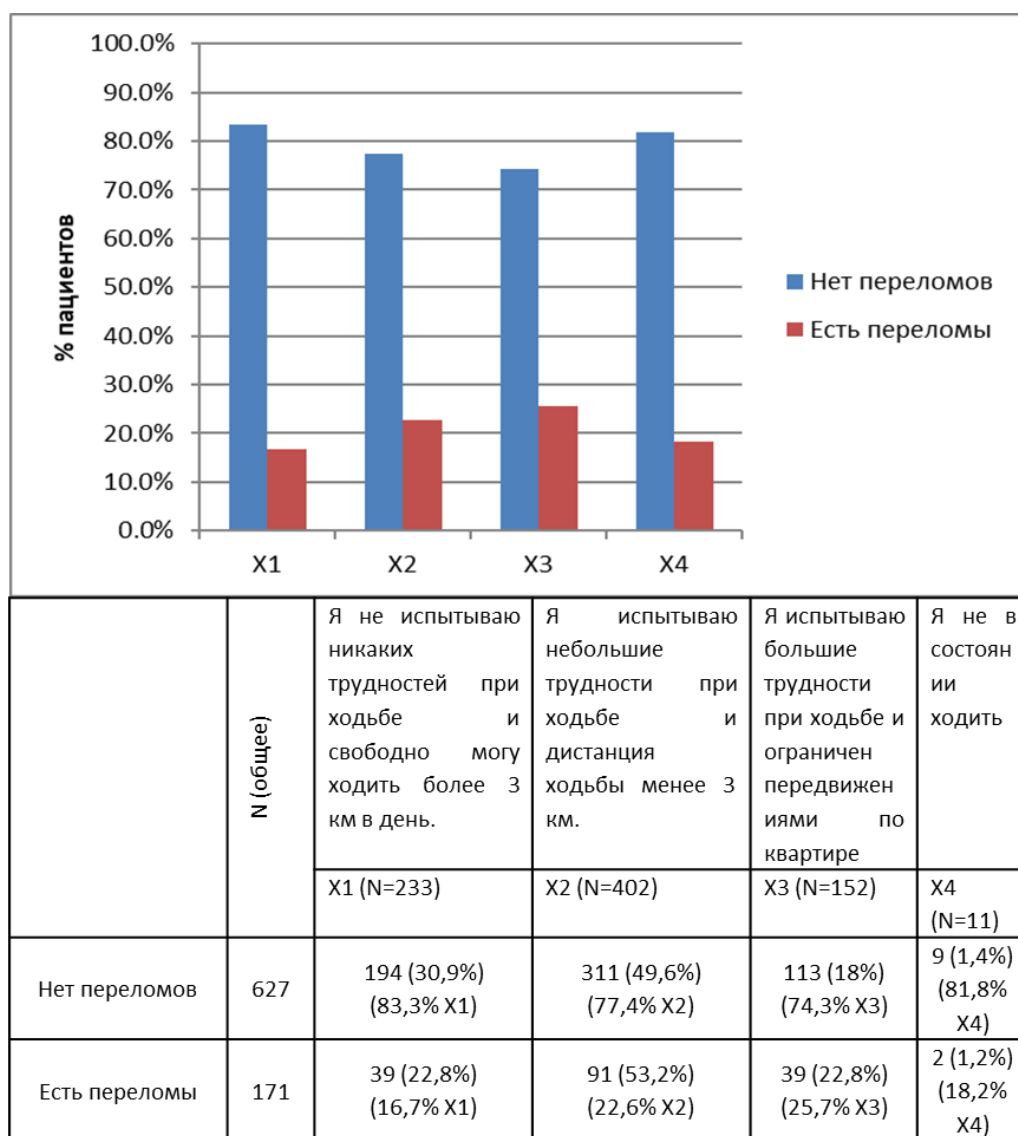


Рисунок 3.18. Показатели активности ходьбы в зависимости от наличия переломов нижних конечностей любой локализации

Интересные данные были получены при оценке влияния переломов нижних конечностей любой локализации и наличием хромоты, возможности ходьбы по лестнице вверх/вниз и болевым синдромом, влиявшим на качество жизни. В таблице 3.13 представлены результаты анкетирования, касающиеся перечисленных выше параметров с указанием достоверности различий.

Таблица 3.13

Зависимость показателей хромоты, болевого синдрома и возможности ходьбы по лестнице вверх/вниз от наличия перелома нижней конечности

Наличие перелома	N	Не хромает (N= 499)	Хромает (N= 299)	Значение p
Нет перелома	627	412 (65,7%) (82,6% — не хромает)	215 (34,3%) (71,9% — хромает)	p < 0,001
Есть перелом	171	87 (50,9%) (17,4% — не хромает)	84 (49,1%) (28,1% — хромает)	
	N	Может подняться (N= 659)	Не может подняться (N= 139)	p < 0,05
Нет перелома	627	529 (84,4%) (80,3% — может подняться)	98 (15,6%) (70,5% — не может подняться)	
Есть перелом	171	130 (76%) (19,7% — может подняться)	41 (24%) (29,5% — не может подняться)	
	N	Может спуститься (N= 707)	Не может спуститься (N= 91)	p < 0,001
Нет перелома	627	568 (90,6%) (80,3% — может спуститься)	59 (9,4%) (64,8% — не может спуститься)	
Есть перелом	171	139 (81,3%) (19,7% — может спуститься)	32 (18,7%) (35,2% — не может спуститься)	
	N	Может ухаживать за собой (N= 690)	Не может ухаживать за собой (N= 108)	p < 0,01
Нет перелома	627	555 (88,5%) (80,4% — может)	72 (11,5%) (66,7% — не может)	
Есть перелом	171	135 (78,9%) (19,6% — может)	36 (21,1%) (33,3% — не может)	
	N	Нет боли (N= 506)	Есть боль (N= 292)	p < 0,001
Нет перелома	627	424 (67,6%) (83,8% — нет боли)	203 (32,4%) (69,5% — есть боль)	
Есть перелом	171	82 (48%) (16,2% — нет боли)	89 (52%) (30,5% — есть боль)	

Таким образом, хромота имеет зависимость от переломов: среди пациентов без переломов хромают 34%, а с переломами – 49%, $p < 0,001$. Однако обращает на себя внимание, что более 1/3 больных, получающих гемодиализ, имеют хромоту, не связанную с переломами нижних конечностей. Возможность подняться и

спуститься по лестнице также напрямую зависит от наличия перелома. Среди пациентов без переломов не могут подняться 16%, а с переломами – 24%, $p < 0,05$. Среди пациентов без переломов не могут спуститься по лестнице 9%, а с переломами — 19%, $p < 0,001$.

3.5. Резюме

Проведенное анонимное анкетирование пациентов ортопедического профиля, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге, выявило целый ряд проблем, связанных, в первую очередь, с недостаточным объемом диагностических мероприятий, в том числе на уровне гемодиализных центров, а во вторую очередь, – с высокой разрозненностью стационаров по оказанию специализированной медицинской, в том числе высокотехнологичной травматолого-ортопедической помощи, влияющей на высокие показатели осложнений и летальности среди данных больных. Только 13% опрошенных пациентов выполняли СКТ/МРТ при повреждениях костей, суставов, позвоночника, 36% больных выполняли хотя бы один раз в жизни денситометрию, а 64% пациентов никогда не делали даже рентгенографию.

Полученные данные о частоте травматизма среди больных, находящихся на хроническом гемодиализе в Санкт-Петербурге, свидетельствуют о высокой распространённости патологических переломов различной локализации — 364 человека (46,4% опрошенных). Показатели травматизма характеризуются увеличением частоты патологических повреждений в популяции данных пациентов – 27,3% (по данным Щетинин С.А с соавт. и отчетов РосСтата на конец 2015 года приводятся показатели 8,5% относительно частоты травматизма и 3,29% относительно частоты ортопедической заболеваемости среди больных обычной популяции). Таким образом, каждый 7-8 человек в общей популяции получает травмы разной степени тяжести в России, а частота бытового травматизма среди больных гемодиализного профиля в Санкт-Петербурге, согласно данным опросника, составила 25,7%. Кроме того, показатели частоты переломов ПОБ в обычной популяции составляют 227,5 на 100 тыс. населения в год. Из них более

80% приходится на лиц пожилого и старческого возраста. Согласно нашему исследованию, средний возраст гемодиализных больных с переломами бедренной кости, составляет 58,4 (SD 13,4) лет.

Частота выполненных оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате при костно-суставных повреждениях у анкетированных больных составила всего 17,2% (138 человек). 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. Необходимым условием для лечения пациентов с терминальной стадией ХБП является наличие современных аппаратов для качественного проведения процедуры гемодиализа, современных методов лабораторной и инструментальной диагностики изменений минерального состава костной ткани и степени выраженности ее остеодистрофии, а также современных средств реабилитационного лечения после оперативного вмешательства на опорно-двигательном аппарате. Большое число неудовлетворительных результатов хирургического лечения или его отсутствие по необъяснимым причинам диктует необходимость в маршрутизации пациентов с патологическими повреждениями костей и суставов, позвоночника в специализированные городские или федеральные центры. Сосредоточение больных в специализированных центрах, имеющих возможность выполнять все этапы периоперационного обследования и лечения пациентов с патологическими повреждениями костей и суставов на фоне ренальной остеодистрофии, позволит существенно снизить не только частоту общесоматических и ортопедических осложнений, но и показатели средних сроков госпитализации и летальности.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Современные проблемы определения наиболее важных лабораторных и инструментальных показателей патологии костно-суставной системы пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

На сегодняшний день, несмотря на огромное разнообразие методов диагностики изменений ключевых показателей кальций-фосфорного обмена, предикторов системной воспалительной реакции, изменений кислотно основного состояния, степени выраженности снижения минеральной плотности костной ткани и других показателей, к сожалению, необходимо констатировать факт отсутствия в нашей стране диагностических алгоритмов при подозрении на патологический перелом или костно-суставные повреждения и деформации среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Согласно последним данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, определение уровня паратгормона и показателей обмена железа недоступны каждому десятому пациенту, определение ключевого маркера воспаления – С-реактивного белка – недоступно каждому пятому больному, а определение КОС (кислотно-основного состояния) возможно только у половины пациентов во всех регионах нашей страны (Томилина Н.А. с соавт., 2017).

В Северо-Западном федеральном округе и Санкт-Петербурге ситуация с обследованием пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, немного отличается в лучшую сторону, во многом благодаря наличию собственного регистра пациентов с ХБП, который существует с 2003 года (Земченков А.Ю., Конакова И.Н., 2013; Томилина Н.А. с соавт., 2017). Однако в представленных отчетах за 2017 год также необходимо отметить достаточно скудный спектр диагностических показателей изменений минеральных и костных нарушений (рис. 4.1).

Лабораторные показатели, определяемые в сыворотке крови у пациентов, находящихся на ЗПТ.

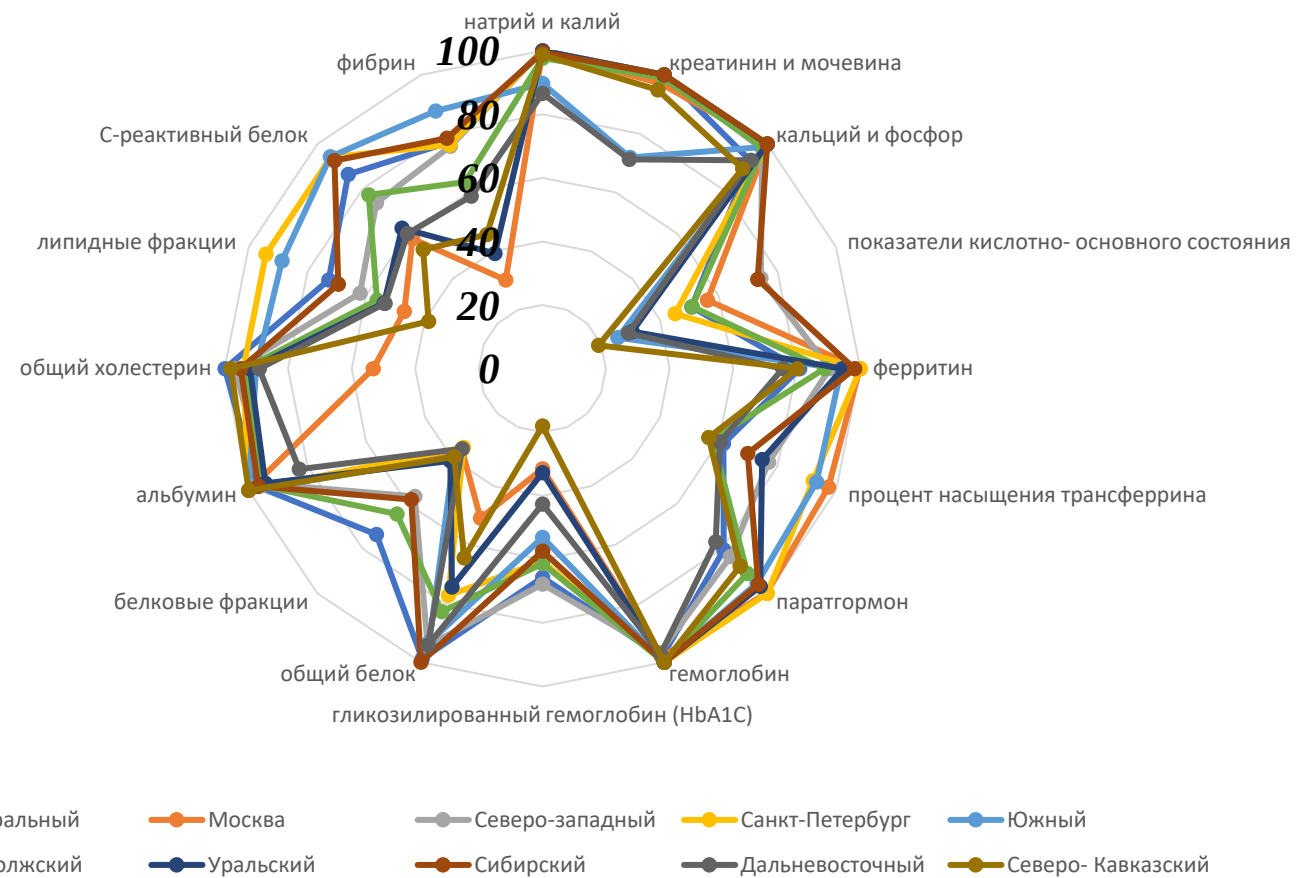


Рисунок 4.1. Определение ключевых лабораторных показателей у пациентов, находящихся на ЗПТ в разных регионах РФ на конец 2015г. (%)

В среднем в Российской Федерации нет ни одного лабораторного показателя, определяемого в 100% случаев у пациентов гемодиализного профиля. Наибольший процент определения имеют натрий, калий, кальций, фосфор и альбумин (более 95%). При этом даже показатель уровня гемоглобина крови определяется в 99,2% случаев, то есть, существуют регионы, в которых такое простое лабораторное исследование выполняется не всегда. Как ни странно, но таким регионом является Северо-Западный ФО, в котором процент определения гемоглобина составляет 96,7%. Наименьшее количество лабораторных исследований проводится с целью определения кислотно-основного состояния — 47,0% и белковых фракций — 51,0%.

В перечне стандартного лабораторного обследования в рамках проведения нефропротективной терапии, согласно данным Санкт-Петербургского регистра больных с ХБП, вообще отсутствуют такие показатели, как определение сывороточного витамина D₃, белковых фракций (прежде всего, бета-2-микроглобулина), костно-специфической щелочной фосфатазы, КОС (табл. 4.1). Кроме того, ни в одной отечественной публикации не найдено данных о необходимости проведения как минимум ежегодного рентгенологического исследования крупных суставов, позвоночника, а в особых случаях – МСКТ и МРТ. В то же время в зарубежных статьях все больше значения придается ранней диагностике патологических изменений костей, суставов, позвоночника, мягких тканей у пациентов, длительное время находящихся на хроническом гемодиализе. При этом в иностранных публикациях отмечается четкая корреляция между частотой переломов и такими диагностическими показателями, как МПКТ (bone mineral density / BMD) (West S.L. et al., 2015), индекс трабекулярной кости (trabecular bone score / TBS) (Naylor K.L. et al., 2016), измерение риска перелома по методу FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) (Figurek A. et al., 2017) и уровень паратиреоидного гормона (Tsukamoto Y., 2016; Figurek A. et al., 2017).

Таблица 4.1

**Стандартное лабораторное обследование в рамках проведения
нефропротективной терапии в СПб**

Показатель	Частота выполнения (на 1 осмотр нефрологом)
Гемоглобин	1
Эритроциты	0,5
Ферритин	0,33
Железо, трансферрин и расчет насыщения трансферрина	0,33
Мочевина	1
Креатинин и расчет СКФ (pСКФ)	1
Мочевая кислота	0,33
Глюкоза	1
Гликированный Hb (при сахарном диабете)	0,1
Липидограмма	0,33
Альбумин	1
СРБ	0,5
Кальций	1
Фосфаты	1
Паратгормон	0,33

Для более широкой оценки качества и структуры компактной костной ткани, ее микроархитектуры и влияния на нее различных гуморальных факторов, наряду с инструментальными методами (BMD, TBS), зарубежные исследователи рекомендуют выполнять лабораторный анализ сыворотки крови с определением в ней фетуина-А (белка, который синтезируется в печени, а также может продуцироваться остеоцитами и влияет на процессы ремоделирования кости) и уровня FGF-23 (fibroblast growth factor-23), являющегося ранним биомаркером метаболизма фосфатов у пациентов с ХБП (Sun N. et al., 2015; Chen H.Y. et al., 2016). Кроме того, в недавних исследованиях М. Fusaro с соавторами (2019) рекомендуется определять уровень витамина К в сыворотке крови, который играет ключевую роль в выработке остеокальцина — белка, участвующего в процессах минерализации и внекостной кальцификации (в первую очередь

внутрисосудистой). К сожалению, в нашей стране выполнение подобных исследований рутинно невозможно по целому ряду причин, в основном по экономическим соображениям.

4.2. Особенности лабораторных и инструментальных методов диагностики костно-суставных повреждений у пациентов, находящихся на гемодиализе в Санкт-Петербурге (по результатам анкетирования)

В результате проведенного анкетирования 798 человек, находящихся на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге, в разделе вопросов, посвященных проблемам диагностики, получены следующие данные. 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 (табл. 4.2). Только 1/3 пациентов, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге, выполняют рентгенографию поврежденного сегмента регулярно – не реже одного раза в год.

Таблица 4.2

Данные анкетирования о частоте выполнения рентгенографии при подозрении на костно-суставные повреждения

Периодичность выполнения рентгенографии	N	%
Один раз в год или реже	250	31,3%
Один раз в полгода	36	4,5%
Один раз в месяц	0	0%
Не выполняю	512	64,2%
Всего	798	100%

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 (рис. 4.2).

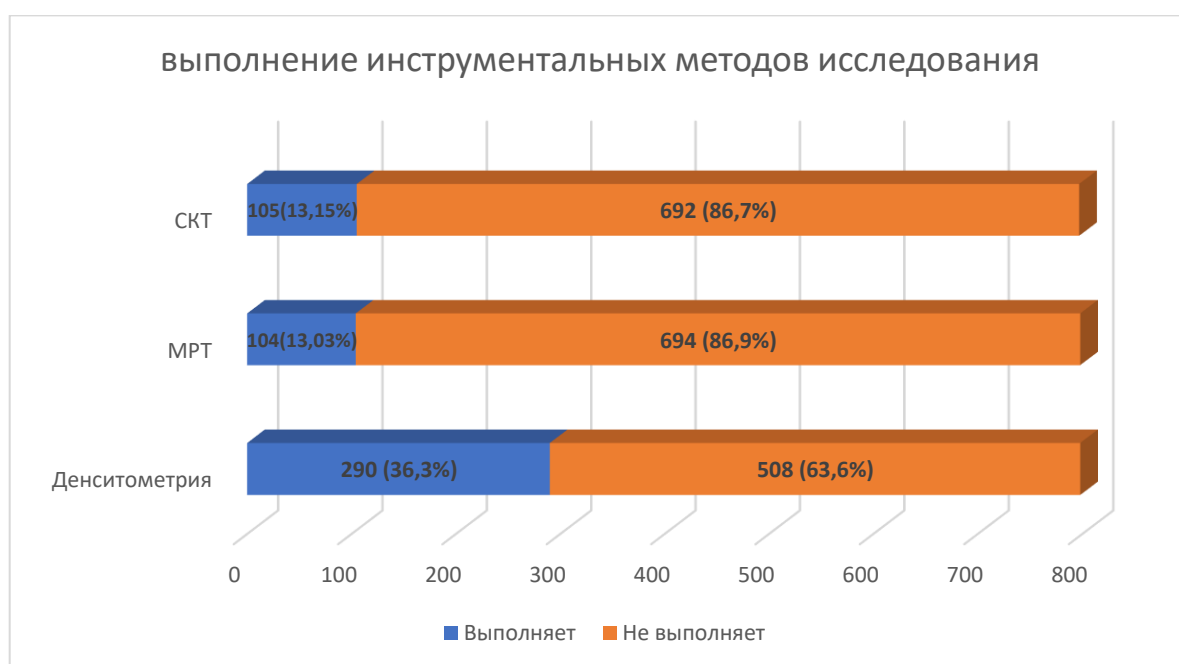


Рисунок 4.2. Количество больных, находящихся на хроническом гемодиализе, которым выполняют дополнительные инструментальные рентгенологические исследования

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 анализа. 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. Также получена статистически значимая разница между больными, перенесшими паратиреоидэктомию, и наличием диагноза «остеопороз» по данным денситометрии (табл. 4.3). Доля перенесших паратериоидектомию среди больных

остеопорозом – 29,2% (63 человека), что почти вдвое больше доли имевших паратериоидэктомию среди остальных пациентов – 16,4% (95 человек), $p < 0,001$.

Таблица 4.3

Частота выполнения паратиреоидэктомии
в зависимости от наличия остеопороза у пациентов, находящихся на
заместительной почечной терапии

Наличие диагноза остеопороз	N	Паратиреоидэктомия		Значение p
		Не выполнялась	Выполнялась	
Нет остеопороза	582	487 (83,6%)	95 (16,4%)	$p < 0,001$
Есть остеопороз	216	153 (70,8%)	63 (29,2%)	

На вопрос о постоянном приеме препаратов активной формы витамина D₃ утвердительно ответили 342 (42,8%) человека, что косвенно может свидетельствовать о постоянном скрининге сывороточного уровня 1,25 OH₂D₃, проводимом в гемодиализных центрах. Также получена статистически значимая зависимость между приемом витамина D₃ и сроками гемодиализа. Так, средняя продолжительность получения ЗПТ среди принимавших витамин D₃ составила 7,33 (SD - 5,70) лет против 5,82 (SD - 5,30) лет по сравнению с пациентами, не принимавшими витамин D₃, $p < 0,001$. В таблице 4.4 отражены все статистически значимые отличия между пациентами, принимавшими и не принимавшими витамин D₃.

Таким образом, больные, принимавшие препараты активных метаболитов витамина D₃ в различных формах (таблетированной, капельной или внутримышечной) чаще проходили рентгенологические обследования (денситометрия, рентгенография наиболее болезненного отдела опорно-двигательного аппарата), реже имели боли в области тазобедренного сустава и таза, но при этом чаще отмечали боли в позвоночнике. Закономерно, что данным пациентам был чаще установлен диагноз остеопороз, в связи с чем им назначалась терапия витамином D.

Таблица 4.4

Выполнение различных рентгенографических исследований у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в зависимости от приема витамина D₃

Показатель	Принимали витамин D	Не принимали витамин D	Значение p
Выполнение денситометрии	160 (46,8%)	130 (28,5%)	p<0,001
Выполнение рентгенографии	166 (48,5%)	165 (36,2%)	p<0,001
Выполнение рентгенографии ежегодно	123 (26,0%)	127 (27,9%)	p<0,05
Выполнение рентгенографии раз в полгода	22 (6,4%)	14 (3,1%)	
Не выполняли рентгенографию	197 (57,6%)	315 (69,1%)	
Наличие остеопороза	135 (39,5%)	81 (17,8%)	p<0,001
Изменение уровня ПТГ	147 (43,0%)	143 (31,4%)	p<0,001
Болевой синдром			
тазобедренный сустав	65 (19,0%)	116 (25,4%)	p<0,05
позвоночник	113 (33,0%)	121 (26,5%)	p<0,05
таз	66 (19,3%)	117 (25,7%)	p<0,05

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.

На рисунках 4.3 и 4.4 представлены данные о корреляции между изменением цвета кожных покровов и длительностью нахождения на хроническом гемодиализе, а также между сроком начала гемодиализа и паратиреоидэктомией.

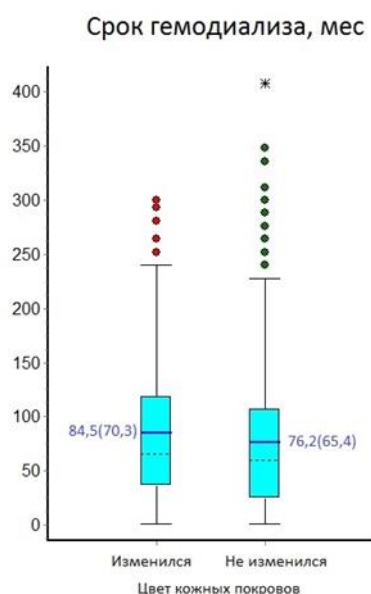


Рисунок 4.3. Показатели изменения цвета кожных покровов в зависимости от сроков продолжительности хронического гемодиализа

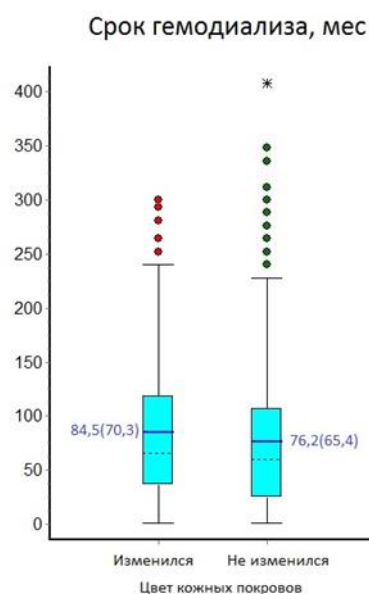


Рисунок 4.4. Показатели изменения цвета кожных покровов и их связь со сроком начала гемодиализа и паратиреоидэктомией

Срок между началом гемодиализа и паратиреоидэктомией у пациентов, заметивших изменение цвета кожных покровов, примерно в полтора раза больше, чем у тех, кто не заметил такого изменения, $p < 0,05$. Таким образом, у больных, находящихся более 84,5 (SD – 70,3) месяцев (что соответствует 7,04 лет) на гемодиализе, отмечаются клинические признаки β -2-микроглобулинового амилоидоза с поражением костно-суставной системы, а выполнение операции по удалению паращитовидных желез у больных с амилоидозом в среднем выполняется через 90,0 (SD – 64,0) месяцев.

4.3. Анализ результатов рентгенологических методов исследования пациентов разных диагностических групп.

В процессе изучения результатов инструментальных методов исследования пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, научный интерес с точки зрения костно-суставной патологии, представляли рентгенологические методы. В первую очередь была проведена оценка показателей денситометрии разных анатомических областей; 512 пациентов условно были разделены на 3 группы в соответствии с локализацией исследуемой области: шейка бедренной кости, позвоночник, предплечье (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Распределение показателей денситометрии пациентов по анатомическим областям

Локализация	Количество	N	%	Среднее	Me (мин – макс)	Станд. отклонение
Шейка бедра	Норма (+2 до –1,0)	47	9,1	–3,12	–5,08 – (–0,31) (–3,28)	1,29
	Остеопения (–1,0 до –2,5)	103	20,2			
	Остеопороз (< –2,5)	362	70,7			
Позвоночник	Норма (+2 до –1,0)	242	47,2	–1,55	–4,73 – (–0,5) (–1,34)	1,07
	Остеопения (–1,0 до –2,5)	198	38,6			
	Остеопороз (< –2,5)	72	14,06			
Предплечье	Норма (+2 до –1,0)	51	9,96	–2,39	–4,69 – (–0,7) (–2,16)	0,04
	Остеопения (–1,0 до –2,5)	220	42,9			
	Остеопороз (< –2,5)	169	33,007			

Распределение пациентов по показателю Т-критерия в зависимости от локализации исследуемой области отражают наибольшую встречаемость проявлений остеопороза в шейке бедренной кости (70,7%), а наименьшую – в позвоночнике (14,06%). При этом признаки остеопении (Т-критерий от –1,0 до –2,5)

в равной степени встречались в позвоночнике и предплечье (38,6% и 42,9% соответственно), а в шейке бедренной кости лишь в 20,2%.

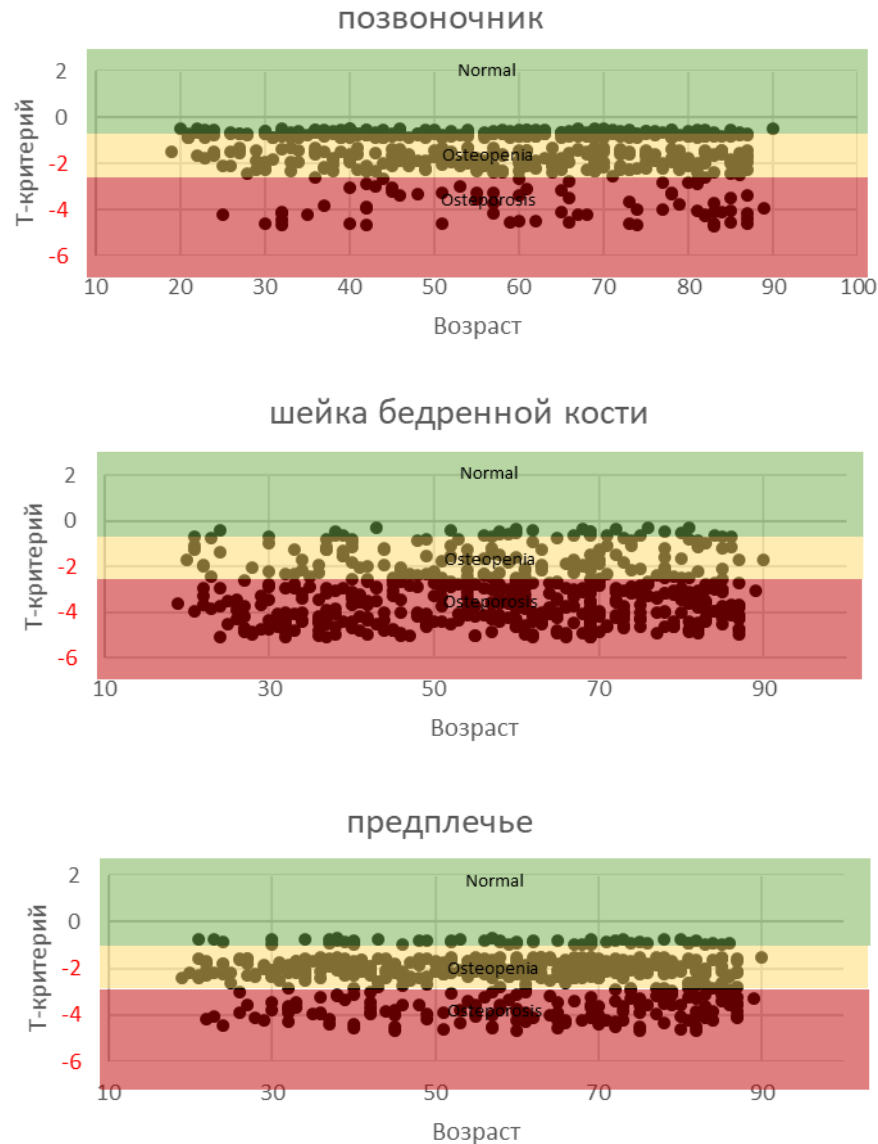


Рисунок 4.5. Показатели Т-критерия у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в разных локализациях в зависимости от возраста

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что у пациентов, получающих гемодиализ, в первую очередь происходят изменения минеральных процессов в проксимальном отделе бедра, затем в костях предплечья и в последнюю очередь в позвоночнике.

Из 264 оперированных пациентов 72 (27,3%) больным, составившим 1-ю диагностическую группу, и 80 (30,3%) больным 4-й диагностической группы с переломами бедренной, большеберцовой, лучевой костей и кисти было выполнено стандартное рентгенологическое исследование поврежденного сегмента для оценки кортико-морфологического индекса Barnett-Nordin и определения формы костномозгового канала проксимального отдела бедра по классификации Dorr. Также 128 (48,5%) пациентам этих групп дополнительно выполняли МСКТ и МРТ тазобедренного и/или коленного суставов для диагностики костных дефектов, определения плотности губчатой костной ткани согласно индексу Хаунсфилда. МРТ позвоночника и поврежденного сустава выполнялись 47 (17,8%) пациентам 3-й и 5-й групп исследования для оценки состояния мягких тканей, наличия амилоидных отложений в параартикулярных или паравертебральных тканях, а также костно-хрящевых структур (мениски, межсуставные диски) и степени выраженности трабекулярного отека.

При сравнении показателей Т-критерия и кортико-морфологического индекса у обследованных пациентов обнаружена статистически значимая ($r^2=0,77$, $p<0,05$) прямая корреляционная зависимость (рис. 4.6).

Из 123 первичных рентгенограмм проксимального отдела бедренных костей пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, у 51 (41,4%) человека отмечалась широкая форма костномозгового канала (тип С по классификации Dorr), у 68 (55,2%) пациентов – тип В, то есть вариант нормы. При этом необходимо отметить, что лишь у 4 пациентов (3,4%) был диагностирован узкий костномозговой канал (рис. 4.7).

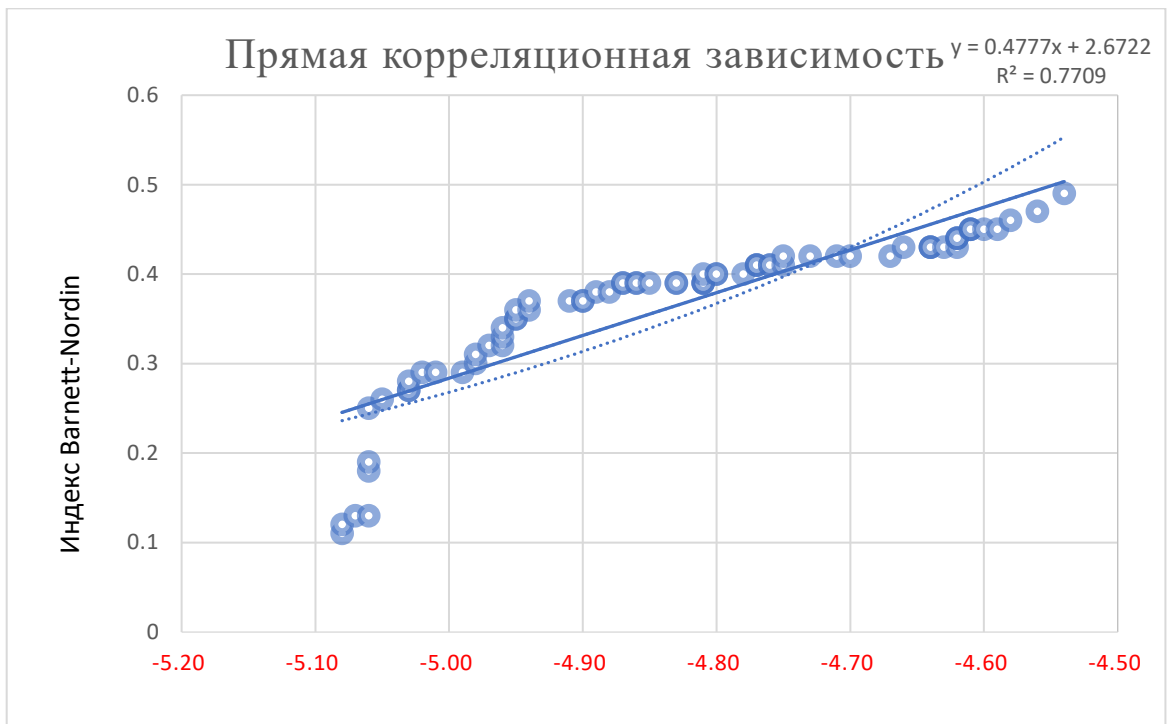


Рисунок 4.6. Прямая корреляционная зависимость величины Т-критерия (выраженности снижения минеральной плотности костной ткани) от кортико-морфологического индекса Barnett-Nordin ($r^{xy}=0,77$, $p<0,05$)

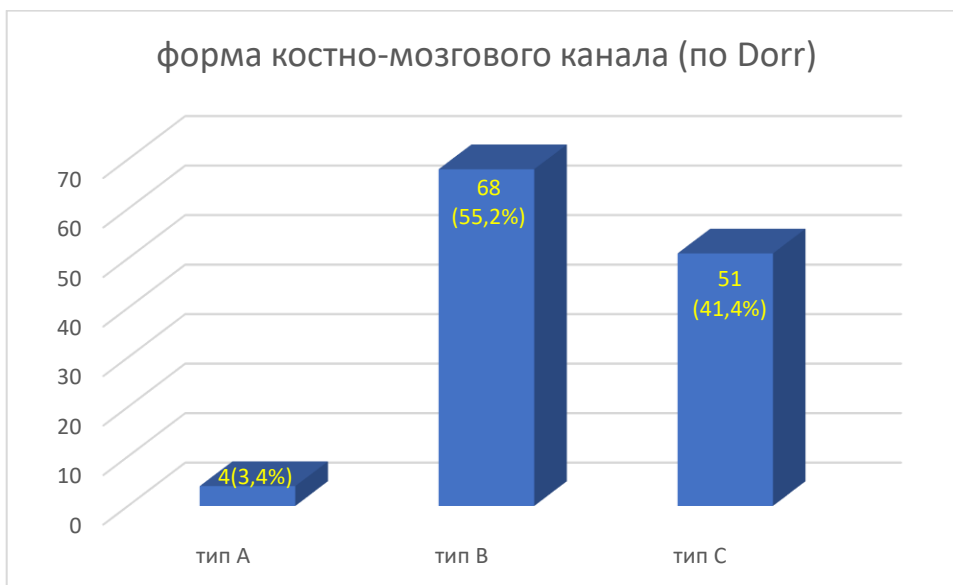


Рисунок 4.7. Распределение пациентов с разными формами костномозгового канала проксимального отдела бедра на основании изученных рентгенограмм

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 средней величины индекса Хаунсфилда подробно описана в главе 2. При сравнении отдаленных результатов эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов этих диагностических групп было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) влияние на развитие любых осложнений, в том числе инфекционного характера, средней величины индекса Хаунсфилда (рис. 4.8 и 4.9).

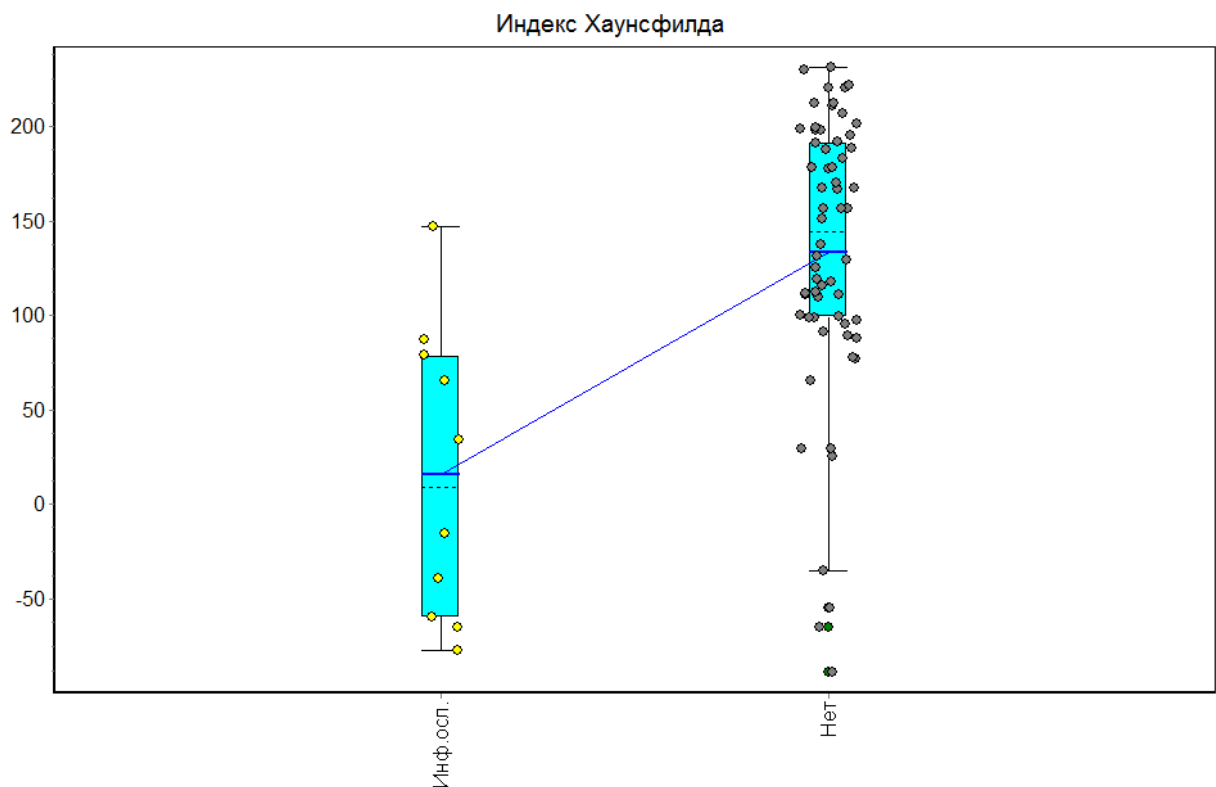


Рисунок 4.8. Влияние индекса Хаунсфилда на развитие инфекционных осложнений в группе эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов ($p < 0,001$)

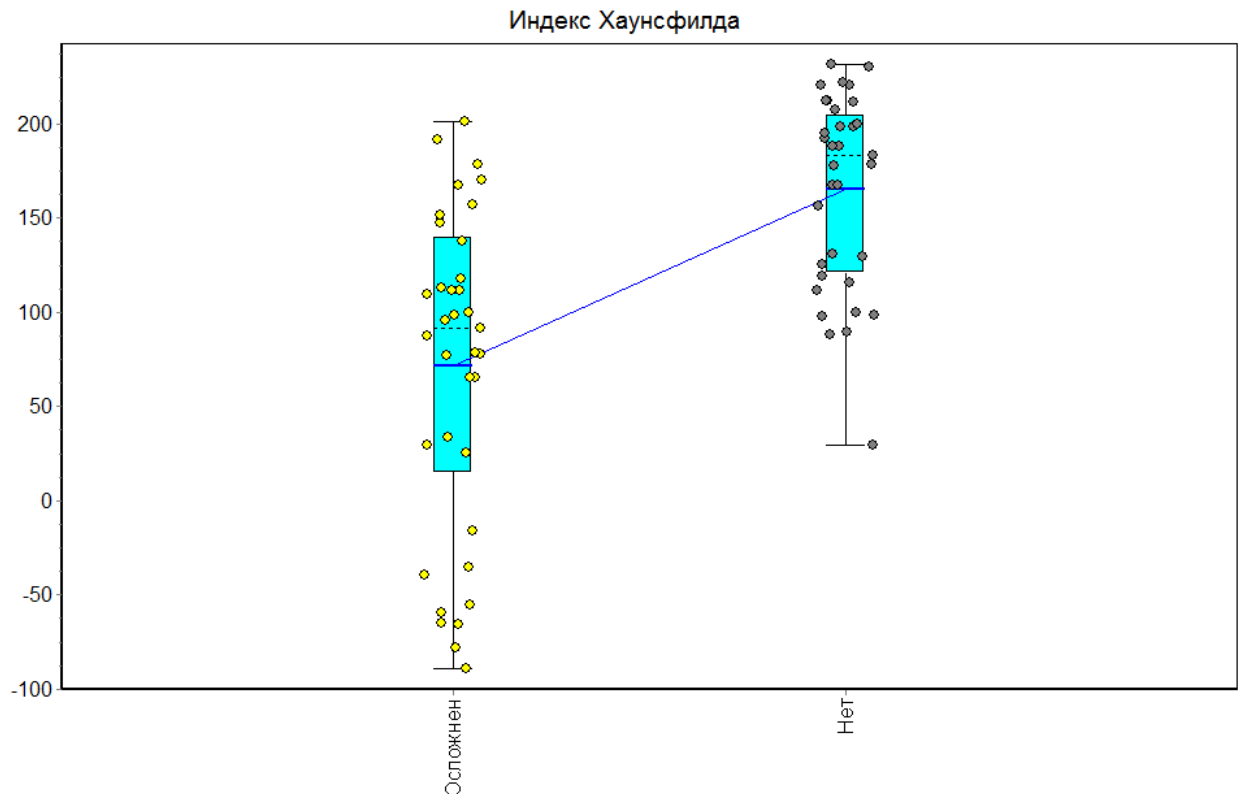


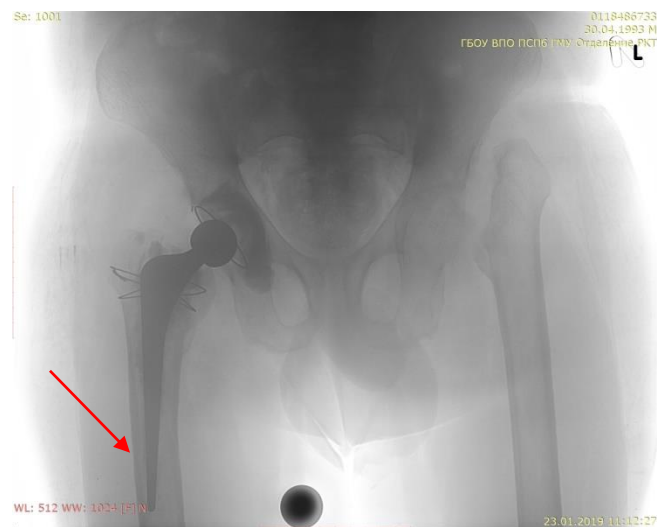
Рисунок 4.9. Влияние индекса Хаунсфилда на развитие любых ортопедических осложнений в группе эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов ($p < 0,001$)

Таким образом, с уменьшением среднего показателя плотности костной ткани увеличивается риск осложнений.

Среди наиболее частых осложнений были интраоперационные переломы, асептическое расшатывание компонентов эндопротеза. На клиническом примере продемонстрировано, как низкий индекс Хаунсфилда в проксимальном отделе бедренной кости у пациента с ложным суставом шейки бедра послужил установке бедренного компонента в малпозицию (варусное отклонение на 5 градусов) (рис. 4.10).



а



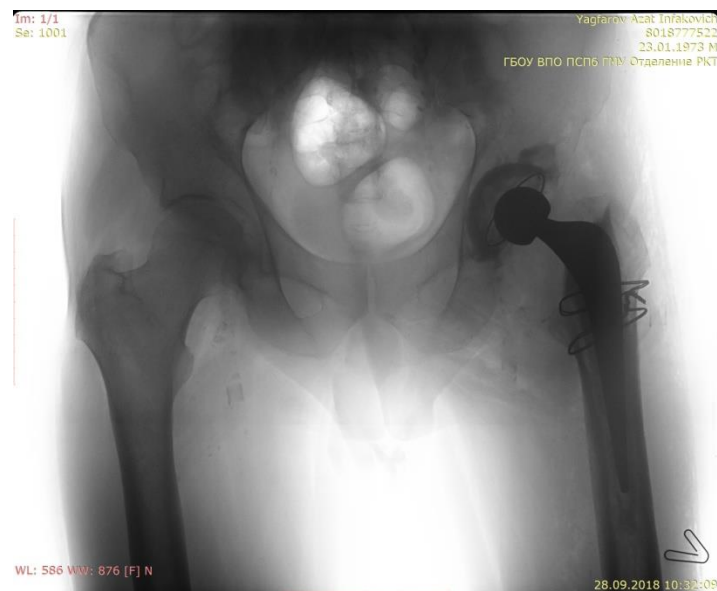
б

Рисунок 4.10. Результаты лучевого исследования пациента 25 лет, находящегося на хроническом гемодиализе более 7 лет, с диагнозом: ложный сустав шейки правой и левой бедренной костей; а – предоперационное СКТ тазобедренных суставов, на которой определяется низкий HU (76,6) правого ПОБ; б — послеоперационный рентген-контроль таза с вальгусным положением бедренного компонента (указано стрелкой), фиксация костного аллотрансплантата проволоочными серкляжами

Еще одним примером перипротезного интраоперационного перелома проксимального отдела бедренной кости может служить клиническое наблюдение, описываемое на рисунке 4.11.



а



б

Рисунок 4.11. МСКТ и рентгенограмма пациента 57 лет, более 15 лет получающего программный гемодиализ; а — предоперационная СКТ в прямой проекции, средний индекс Хаунсфилда проксимального отдела левой бедренной кости и вертлужной впадины 85,7 HU; б — послеоперационная рентгенограмма: перипротезный перелом области калькара и малого вертела, фиксированный двумя проволоочными серкляжами

Ренальная остеодистрофия области коленного сустава проявляется также в резком снижении плотности и качества костной ткани мыщелков бедренной и большеберцовой костей, появлении костных дефектов, зачастую заполняемых

отложениями амилоида, снижением эластичности и прочности связочного аппарата. Уменьшение средних показателей индекса Хаунсфилда также приводит к развитию осложнений после эндопротезирования коленного сустава (рис. 4.12).



Рисунок 4.12. МСКТ и рентгенограмма пациента 32 лет с варусным гонартрозом 3 ст., получающего ЗПТ в течение 20 лет (сопутствующий диагноз: врожденный сахарный диабет тип 1): а — предоперационная МСКТ правого коленного сустава, на котором определяется выраженная остеодистрофия, средний HU-индекс 59,5, дефект латерального мыщелка бедренной кости; б — послеоперационный рентген-контроль с демонстрацией отрыва бугристости большеберцовой кости, фиксированной тремя кортикальными винтами

При МРТ-диагностике позвоночника, коленных, плечевых суставов в первую очередь проводилась диагностика костных кист размером более 0,3 мм, заполненных неоднородным содержимым, и параоссальных/параартикулярных образований для проведения лабораторно-гистологической верификации диагноза. В 72,4% (21 пациент) случаев были диагностированы данные патологические состояния на разных уровнях позвоночника и в 73,07% (19 пациентов) случаев в области других суставов. При этом была получена статистически значимая ($p < 0,01$)

связь между наличием костных кист на МРТ и повышенным уровнем бета-2-микроглобулина в анализах крови данных пациентов (рис. 4.13).

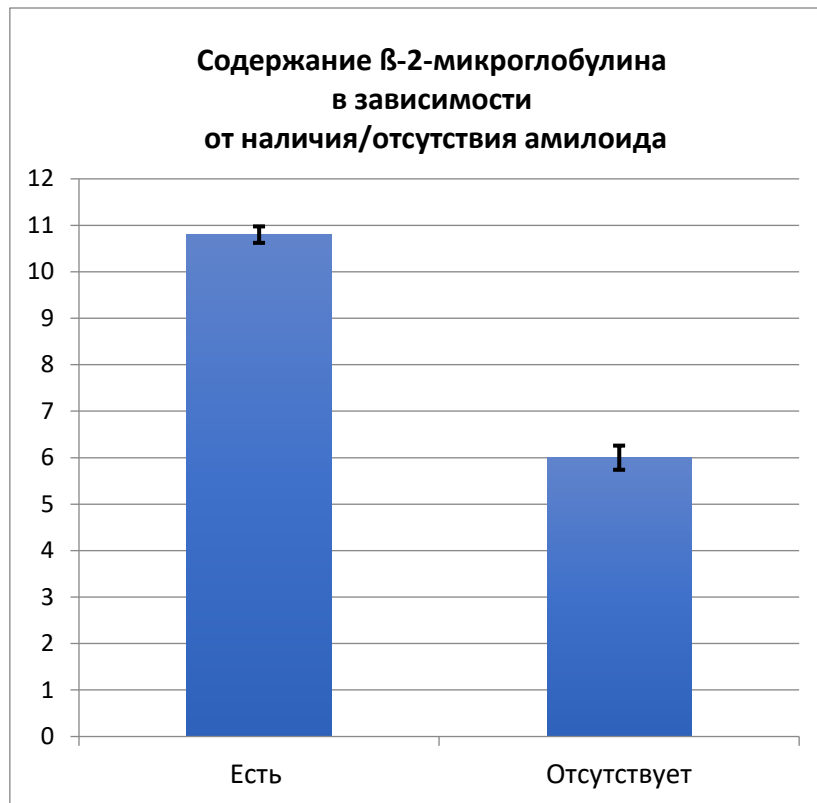


Рисунок 4.13. Показатели определения повышенного уровня β-2-микроглобулина в анализах крови при наличии костных кист и паравертебральных новообразований ($p < 0,01$)

Клиническим примером амилоидного поражения Th8-9 позвонков, приведшего к деструкции позвонков, появлению нестабильности и, в конечном итоге, к спондилодисциту и паравертебральному абсцессу Th7-9, может служить наблюдение, представленное на рисунке 4.14.

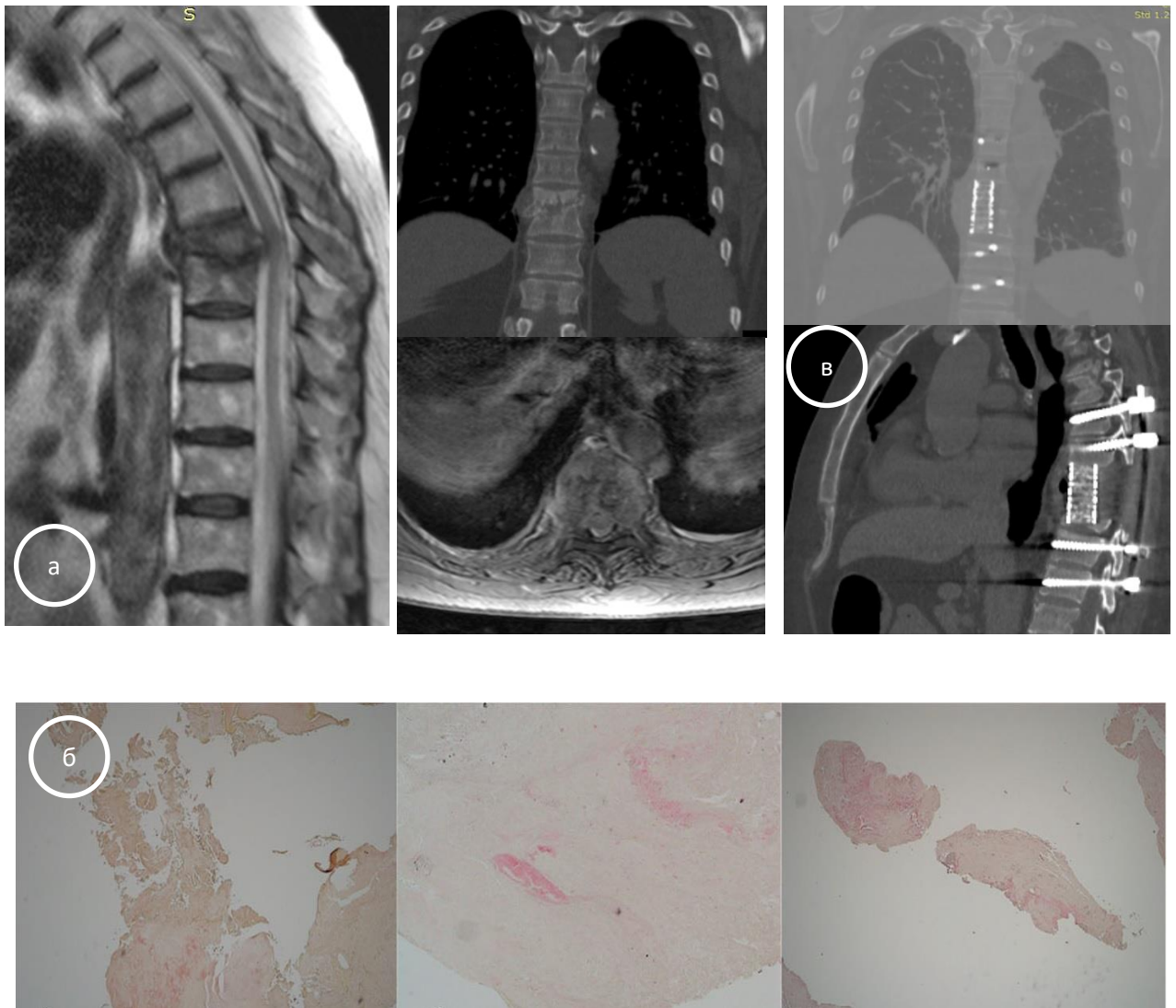


Рисунок 4.14. Клинический пример амилоидного поражения грудного отдела позвоночника у пациента, находящегося на хроническом гемодиализе 19 лет:

а – МРТ грудного отдела позвоночника: определяются спондилодисцит, паравертебральный абсцесс Th7-9 позвонков, нестабильность на уровне Th8-9;

б – при гистологическом исследовании межпозвонкового диска, окрашенного Конго-красным, определяются амилоидные включения (темно-коричневый и розовый цвет); в — послеоперационная МР-томограмма, на которой определяется субтотальная резекция Th8, резекция тела Th9, транспедикулярная фиксация Th6-10, корпорорез TH7-9 титановой блок-сеткой

Таким образом, для дифференциальной диагностики патологических новообразований позвоночника у пациентов, длительное время находящихся на гемодиализе, необходимо в первую очередь исключать амилоидомы методом гистологического и/или иммуногистохимического исследования, а также определять уровень бета-2-микроглобулина в крови.

4.4. Результаты анализа лабораторных показателей пациентов разных диагностических групп

При оценке средних показателей ключевых лабораторных параметров патологических изменений костно-суставной системы в различных группах исследования учитывался исход оперативного вмешательства для разработки диагностического алгоритма. Среди общего числа пациентов, у которых были отмечены осложнения, проводился сравнительный анализ структуры и частоты общесоматических, ортопедических и инфекционных осложнений. Наибольшую статистическую значимость по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) во всех 5 подгруппах по общему количеству осложнений показал анализ показателей витамина D и фибриногена, изменения, которых отмечались сразу во всех подгруппах (табл. 4.5). Кроме того, в 4 из 5 подгрупп на суммарное количество осложнений влиял паратгормон (среднее $p < 0,0134$), костная фосфатаза (среднее p -значение $< 0,0032$), кислотно-основное состояние (среднее значение $p < 0,0132$).

Наименьшее количество статистически значимых отличий в частоте осложнений отмечено в подгруппе пациентов с патологией позвоночника, что лишний раз свидетельствует о наступлении наиболее поздних патологических процессов именно этой локализации скелета. Однако влияние показателей β -2-микроглобулина на количество осложнений свидетельствует о необходимости проведения дифференциальной диагностики при деструкции замыкательных пластинок, межпозвонковых дисков и паравертебральных новообразованиях.

Корреляция между увеличением С-реактивного белка и частотой осложнений отмечена только в подгруппах пациентов, которым выполнялись операции на мягких тканях (связки, сухожилия, мениски), в остальных подгруппах на первый план выходят изменения витамина D, фибриногена, паратгормона, костной фосфатазы и кислотно-основного состояния. Кроме того, отмечена статистически значимая зависимость ($p < 0,05$) между сывороточным уровнем витамина D и частотой инфекционных и общих осложнений во всех диагностических группах. Наиболее показательно ($p < 0,001$) это проявилось в подгруппах эндопротезирования тазобедренного, коленного суставов и переломов (рис. 4.15, 4.16).

Кроме того, были найдены положительные (т.е. большее значение одного параметра соответствовало большему значению другого, а меньшее значение одного — меньшему другого) и отрицательные (большее значение одного параметра соответствовало меньшему значению другого, и меньшее значение одного — большему другому) корреляции лабораторных и рентгенологических показателей.

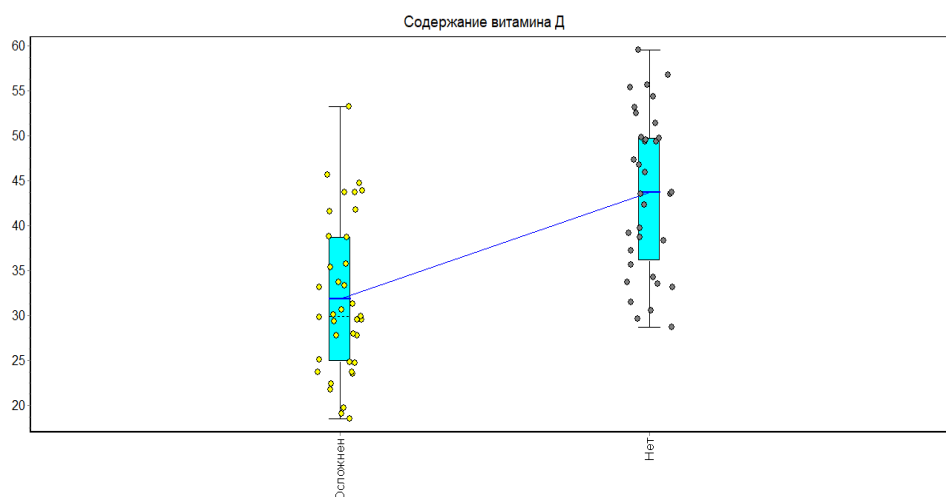


Рисунок 4.15. Влияние показателя сывороточного витамина D на частоту общих осложнений в подгруппе пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов

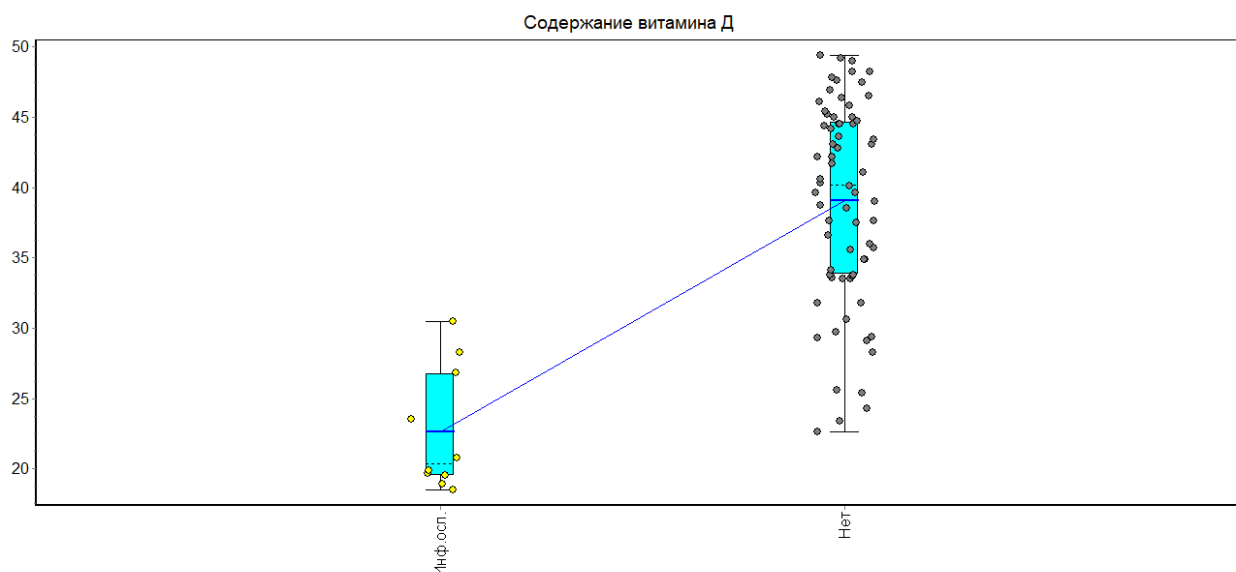


Рисунок 4.16. Влияние показателя сывороточного витамина D на частоту инфекционных осложнений в подгруппе пациентов с переломами верхних и нижних конечностей

В таблицах 4.6 и 4.7 представлены коэффициенты корреляции индекса Барнетт-Нордин и индекса Хаунсфилда с ключевыми лабораторными показателями.

Таблица 4.6

Корреляционная зависимость между индексом Барнетт-Нордин и ключевыми лабораторными показателями

Показатель	Показатель	Коэффициент корреляции* ($r^2 =$)
Индекс Барнетт-Нордин	Костная фосфатаза	–0,684
	Паратиреоидный гормон	–0,597
	Витамин D	0,630
	Бета-2-микроглобулин	–0,542
	СРБ	–0,570
	Фибриноген	–0,624
	pH	0,563

* Примечание: при наличии положительного результата отмечалась прямая корреляция, при отрицательном значении — корреляционная обратная связь, во всех случаях достоверность связей $p < 0,05$.

Таблица 4.7

Корреляционная зависимость между индексом Хаунсфилда и ключевыми лабораторными показателями

Показатель	Показатель	Коэффициент корреляции* ($r^2 =$)
Индекс Хаунсфилда	Костная фосфатаза	–0,712
	Паратиреоидный гормон	–0,620
	Витамин D	0,714
	Бета-2-микроглобулин	–0,635
	Фибриноген	–0,721

Примечание: * при наличии положительного результата отмечалась прямая корреляция, при отрицательном значении — обратная корреляционная связь.

Коэффициенты корреляции в таблицах 4.6 и 4.7 относятся к категории корреляционных связей средней силы. Однако, учитывая совокупность многих костно-специфических лабораторных показателей и небольшую выборку пациентов, получена значимая статистическая достоверность ($p < 0,05$). Наибольшие корреляционные связи отмечены между сывороточным уровнем витамина D, костной фосфатазы и фибриногена (средняя $r^2 = 0,715$; $p < 0,01$), что является сильным значением.

Таблица 4.8. Ключевые лабораторные показатели изменений костно-суставной системы в анализах крови у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в разных группах

Показатель	Группа 1		р-наличие	Группа 2		р-наличие	Группа 3		р-значен	Группа 4		р-значен	Группа 5		р-значен
	Без осложнений	С осложнениями		Без осложнений	С осложнениями		Без осложнений	С осложнениями		Без осложнений	С осложнениями		Без осложнений	С осложнениями	
Кальций	1,94 (±0,12)	1,93 (±0,14)	p>0,05	1,981 (±0,22)	1,91 (±0,23)	p>0,05	2 (±0,14)	1,91 (±0,14)	p>0,05	1,94 (±0,11)	1,909 (±0,18)	p>0,05	1,98 (±0,09)	1,9 (±0,2)	p>0,05
Фосфор	1,74 (±0,13)	1,78 (±0,16)	p>0,05	1,73 (±0,13)	1,88 (±0,17)	p<0,01	1,83 (±0,15)	1,89 (±0,22)	p>0,05	1,76 (±0,11)	1,83 (±0,16)	p>0,05	1,65 (±0,11)	1,83 (±0,19)	p>0,05
Паратгормон	389,74 (±74,4)	471,6 (±156,2)	p<0,05	344,11 (±79,8)	525,3 (±139,04)	p<0,01	397,96 (±16,31)	442,35 (±0,22)	p>0,05	401,8 (±49,7)	530,6 (±167,4)	p<0,01	345 (±63,8)	513 (±114,8)	p<0,01
Витамин D	43,4 (±8,5)	31,8 (±8,4)	p<0,001	35,14 (±6,98)	28,7 (±8,6)	p<0,05	40,97 (±3,35)	29,49 (±0,22)	p<0,001	41,8 (±4,7)	29,2 (±7,8)	p<0,001	32,2 (±5,2)	25,9 (±6,5)	p<0,05
В-2-микроглобулин	7,4 (±5,4)	10,5 (±6,7)	p<0,05	6,5 (±5,6)	10,31 (±6,1)	p<0,05	10,47 (±4,33)	7,33 (±0,22)	p<0,05	8,5 (±2,8)	7,4 (±6,1)	p<0,05	9,02 (±6,02)	11,5 (±5,3)	p>0,05
Костная фосфатаза	25,4 (±5,1)	47,07 (±16,2)	p<0,01	26,3 (±6,7)	40,3 (±11,2)	p<0,01	29,75 (±3,73)	33,54 (±0,22)	p>0,05	25,6 (±2,5)	47,7 (±13,7)	p<0,01	26,1 (±5,02)	41,4 (±9,5)	p<0,01
СРБ	8,08 (±3,2)	13,04 (±8,5)	p<0,01	9,3 (±7,05)	15,1 (±10,8)	p<0,05	7,63 (±2,54)	6,89 (±0,22)	p>0,05	8,1 (±1,9)	9,1 (±7,4)	p>0,05	5,3 (±4,1)	10,5 (±7,4)	p<0,05
Фибриноген	3,6 (±0,7)	4,65 (±1,03)	p<0,001	3,74 (±1,04)	5,4 (±1,18)	p<0,001	3,21 (±0,35)	5,38 (±0,22)	p<0,001	3,68 (±0,48)	5,24 (±1,09)	p<0,001	3,36 (±0,9)	5,56 (±0,9)	p<0,001
КОС (кислотно-основное состояние)	7,35 (±0,05)	7,34 (±0,05)	p>0,05	7,38 (±0,04)	7,33 (±0,04)	p<0,001	7,41 (±0,02)	7,35 (±0,22)	p<0,001	7,37 (±0,02)	7,34 (±0,04)	p<0,001	7,37 (±0,04)	7,33 (±0,04)	p<0,05
Общий белок	54,1 (±3,6)	54,1 (±6,8)	p>0,05	58,9 (±2,4)	54,9 (±4,02)	p<0,05	54,8 (±1,8)	59,17 (±0,22)	p<0,01	54,6 (±2,4)	56 (±3,7)	p>0,05	56,2 (±3,7)	54,8 (±2,9)	p>0,05

Каскад патологических изменений в костно-суставной системе человека, длительное время находящегося на гемодиализе, представляет собой многофакторный процесс, на который одновременно влияют разные системы организма. Наиболее важным элементом этого патологического каскада является фосфор. Именно с изменениями показателя фосфора связано статистически значимое влияние костной фосфатазы и кислотно-основного состояния крови на развитие осложнений после хирургических вмешательств.

Нарушения минерализации костной ткани, микроциркуляции мышечной и соединительной тканей являются вторичными изменениями, развивающимися в ответ на циркуляцию в организме уремических токсинов, гормонов. При этом ранняя диагностика ключевых костно-специфических лабораторных показателей позволяет не только выявлять изменения в костной и соединительной тканях организма, но и производить их медикаментозную коррекцию для снижения частоты осложнений.

Таким образом, ключевым лабораторным показателем во всех подгруппах исследования, влияющим на частоту как инфекционных, так и иных общесоматических и ортопедических осложнений, является сывороточный уровень витамина D (табл. 4.8).

Полученные в ходе исследования результаты подтверждаются многочисленными зарубежными публикациями, подтверждающими необходимость диагностики показателя 1,25 (ОН)D у всех пациентов, которым планируется хирургическое вмешательство (см. главы 1 и 6).

4.5. Результаты анализа микроэлементного состава организма пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

На сегодняшний день роль макро- и микроэлементного составов организма человека является системообразующей в формировании здоровья или развития болезней человека. Необходимым условием нормального формирования и обновления костной структуры является ее постоянное обеспечение

биоэлементами в количествах, соответствующих физиологическим потребностям (Ребров В.Г., 2008; Торопцова Н.В., 2008).

В современной литературе отсутствуют данные о зависимости выраженности нарушений костного метаболизма от дефицита или избытка тех или иных микроэлементов.

В рамках диссертационной работы было исследовано 19 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, образцы биологических тканей которых были исследованы на содержание 33 микроэлементов. У каждого больного для анализа содержания биоэлементного состава были взяты образцы волос и губчатой костной ткани головки бедренной кости, полученные интраоперационно в процессе эндопротезирования тазобедренного сустава. Более подробно методика забора и аппаратного определения микроэлементов описана в главе 2.

Научный интерес вызывают полученные результаты. Из 33 микроэлементов были выбраны 16 основных, показатели которых представлены в таблице 4.9. При обработке результатов анализа микроэлементного состава костей и волос не было получено статистически значимых отличий, представлены данные анализа только костного состава.

Девять (27,3%) микроэлементов (алюминий, барий, медь, марганец, свинец, стронций, цинк, калий, фосфор) имели показатели выше референтных значений, 4 (12,1%) микроэлемента (железо, йод, магний, кальций) – ниже нормы, остальные показатели укладывались в значения референтных интервалов (рис. 4.17).

Микроэлементный состав губчатой кости головки бедренной кости

Название	Мин. значение	Макс. значение	Ме	Референтный интервал
Алюминий (Al)	4,1	19,13	7	0,4–1,2 мкг/л
Бор (В)	0,18	5,32	2,44	0,1–3,5 мкг/г
Барий (Ba)	0,98	7,9	2,06	0,2–1,0 мкг/г
Медь (Cu)	0,28	8,21	2,33	0,75–1,3 мг/л
Железо (Fe)	1,83	12,13	5,36	10–25 мкг/г
Йод (I)	0,077	0,88	0,33	4 мкг/г
Магний (Mg)	0,283	96,34	10,788	12.15 –31.59 мг/л
Марганец (Mn)	0,06	3,2	1,15	0,3–1,0 мкг/л
Натрий (Na)	156,75	757,95	378,4	280–1000 мкг/г
Свинец (Pb)	0,38	5,98	2,3	2 мкг/л
Кремний (Si)	8,63	84,99	19,9	5–35 мкг/г
Стронций (Sr)	31,2	87,61	72,31	20–70 мкг/л
Цинк (Zn)	1,12	6,89	2,28	0,75–1,5 мкг/л
Калий (K)	33	799,4	154,9	30–100 мг/л
Фосфор (P)	320,03	599,7	554,54	172.00 – 517.00 мг/л
Кальций (Ca)	127,89	835,6	298,2	300–5800 мкг/г



Рисунок 4.17. Показатели микроэлементного состава губчатой костной ткани головки бедренной кости

Примечание: показатели рассчитаны, исходя из 100% значения нормы для одного микроэлемента

Увеличенный показатель наличие алюминия в губчатой кости характерно для алюминиевой костной болезни, которая развивается при длительном периоде гемодиализа с применением воды низкого качества. При этом ионы алюминия откладываются вдоль костных трабекул, снижая качество кости и увеличивая риск переломов. Низкие значения кальция у пациентов гемодиализного профиля с одновременным увеличением стронция свидетельствуют о замещении кальция стронцием в микроархитектуре губчатой кости, что также способствует усилению развития остеопороза. Резко повышенный показатель уровня цинка в костях коррелирует с увеличенным содержанием костной фракции щелочной фосфатазы в анализах крови представленных пациентов (коэффициент корреляции $r^2 = 0,921$) (рис. 4.18). Как известно, цинк присутствует в активном центре щелочной фосфатазы, а ее костный изофермент (остаза) синтезируется активно делящимися остеобластами, вызывающими ремоделирование костной ткани.

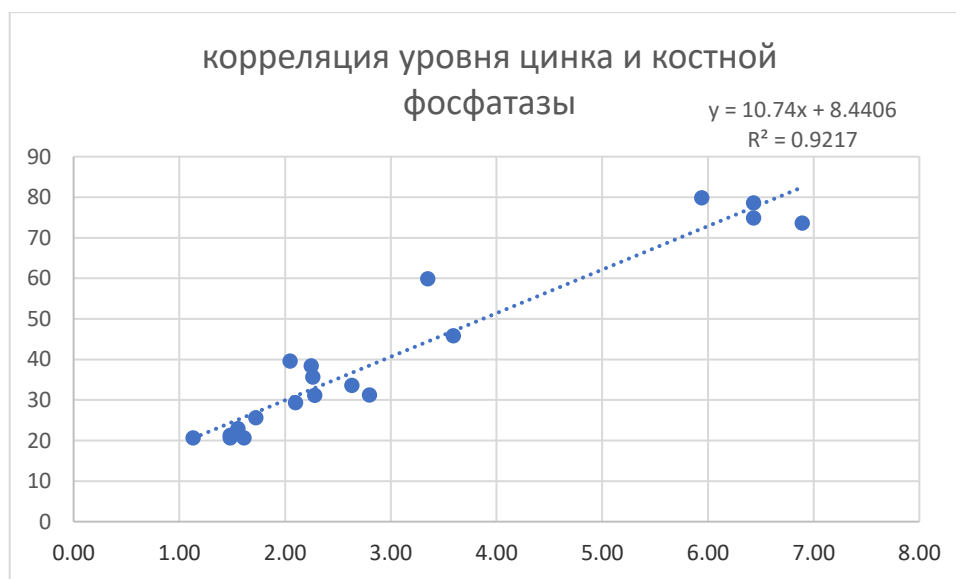


Рисунок 4.18. Корреляция показателя уровня цинка и остазы в анализах пациентов, получающих хронический гемодиализ ($r^{xy}=0,921$, $p<0,01$)

Сниженное количество железа в представленных анализах свидетельствует о наличии железодефицитной анемии у пациентов, получающих хронический гемодиализ. Дефицит йода характерен для жителей Санкт-Петербурга, поэтому

уровень этого микроэлемента был резко снижен в анализах пациентов. Дефицит кальция и одновременное повышенное содержания фосфора в составе костной ткани лишний раз свидетельствует о нарушениях кальций-фосфорного обмена, проявляющихся, в конечном итоге, в резорбции костной ткани.

При сравнении полученных данных микроэлементного состава костной ткани с лабораторными и инструментальными данными исследованных пациентов была получена прямая корреляционная зависимость величины кальция и денситометрического показателя Т-критерия проксимального отдела бедра (рисунок 4.19).

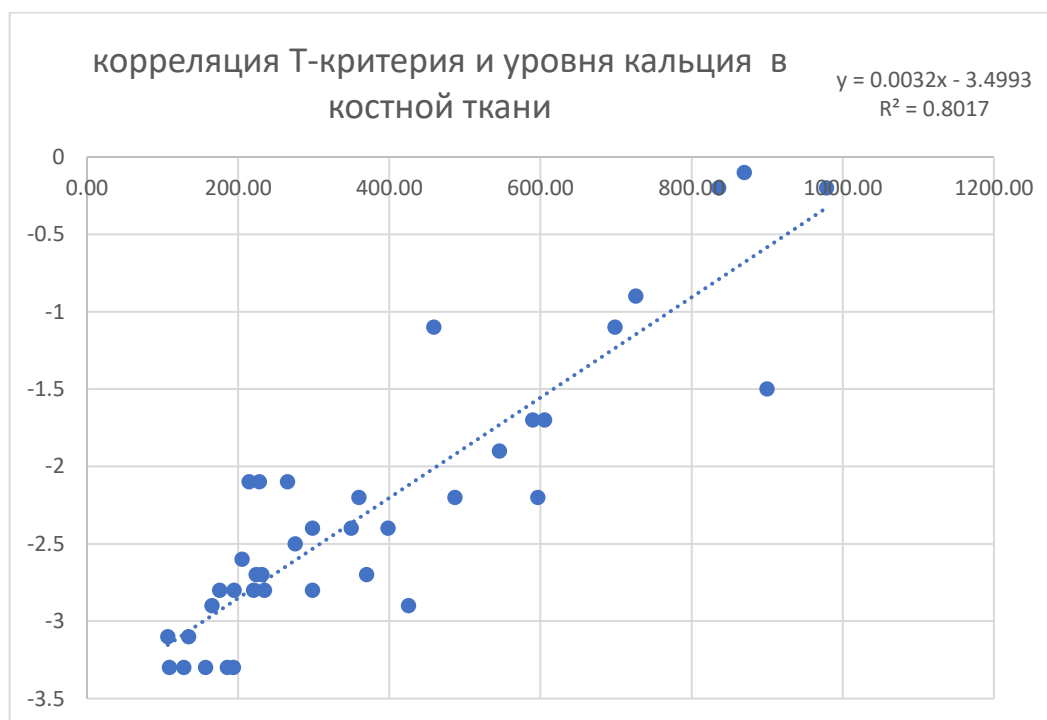


Рисунок 4.19. Прямая корреляция между уровнем кальция в губчатом веществе головки бедренной кости и величиной Т-критерия проксимального отдела бедра, рассчитанного по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии ($r^{xy}=0,801$, $p<0,01$)

Дальнейшие исследования в направлении микроэлементного состава губчатого и компактного вещества костной ткани, а также их сопоставление с другими тканями организма не только пациентов гемодиализного профиля, но и больных другими заболеваниями имеют перспективное направление и могут

пролить свет на многие патологические процессы, развивающиеся при нарушении костного обмена.

4.6. Прогностические алгоритмы влияния основных костно-специфических лабораторных и инструментальных показателей на результаты хирургического лечения

На завершающем этапе исследования во всех группах было проведено по два дискриминантных анализа с построением канонической корреляции по результатам лабораторных и инструментальных показателей для определения риска инфекционных и общих осложнений в зависимости от изменяемых параметров.

В первой группе пациентов, которым выполнялось эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, наилучший прогностический критерий для выявления риска развития инфекционных осложнений проявлялась в зависимости от показателей фосфора и костной фосфатазы пациента ($p < 0,000001$). Это объясняется тем, что при гиперфосфатемии образуется большое количество патологических фосфатных соединений, персистирующих внутри клетки, замедляя ее метаболизм. В то же время избыточное количество фосфора в крови стимулирует продукцию щелочной фосфатазы, фермента, ответственного за дефосфорилирование (удаление фосфатных групп) у нуклеотидов, алкалоидов и белков. Активность костной щелочной фосфатазы приводит, в свою очередь, к нарушению обмена веществ в костной ткани, увеличивая риск инфекционных осложнений и осложнений, связанных со стабильностью имплантата.

При прогнозе риска развития ортопедических осложнений среди пациентов 1-ой и 2-ой групп исследования, помимо показателей фосфора и костной фосфатазы, на частоту осложнений влияли изменения индекса Хаунсфилда и индекса Барнет-Нордин. (дискриминантная функция $(F) = 0,066 * \text{костная фосфатаза} - 8,638 * \text{индекс Барнет-Нордин} + 0,007 * \text{индекс Хаунсфилда} + 2,729 * \text{фосфор} - 4,821$, со средним значением 1,142).

Построенная дискриминантная функция для инфекционных осложнений среди пациентов 1-ой и 2-ой диагностических групп имеет вид:

$$F = 2,849 * \text{фосфор} + 0,072 * \text{костная фосфатаза} - 7,626.$$

Среднее значение функции при наличии инфекционных осложнений равно 2,463, среднее значение при отсутствии инфекционных осложнений равно (–0,397), среднее значение между ними = 1,033. Таким образом, если результат подстановки данных пациента в формулу будет больше 1,033, то существует повышенный риск инфекционных осложнений, если меньше 1,033 — ожидается отсутствие данных осложнений.

Качество этой функции хорошее: канонический коэффициент корреляции 0,708; Лямбда Уилкса – 0,498, статистическая значимость $p < 0,000001$.

Согласно таблице 4.10, касающейся результатов предсказания осложнений, мы получили лишь один ложноотрицательный («нет осложнений») ответ и 8 ложноположительных («есть осложнения») ответов.

Таблица 4.10

Результаты прогнозирования инфекционных осложнений
согласно дискриминантному анализу

Наличие осложнений	Риск осложнения отсутствует	Наличие риска осложнения	(Относительно осложнения)	
Не имелись осложнения	54	8	87,1%	Специфичность
Имелись осложнения	1	9	90%	Чувствительность
Относительные осложнения	98,2%	52,9%		
	прогнозируемая способность отсутствия осложнений	прогнозируемая способность наличия осложнений		

Чувствительность и специфичность высокие. Кроме того, предсказательная способность отсутствия осложнений очень высока (98,2%), что означает низкую вероятность пропуска возможных осложнений. Довольно низкое значение

предсказательной способности наличия осложнений означает «перестраховку», то есть 52,9% пациентов с предсказанными осложнениями будут иметь таковые.

Однако при построении дискриминантной функции по всем осложнениям в группе эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов ее качество оказалось неудовлетворительным, поскольку, во-первых, она состояла из большого количества показателей (6 параметров), а во-вторых, давала много ложноотрицательных ответов.

Таким образом, высокие уровни фосфора и щелочной фосфатазы вызывают системное воспаление, приводя к снижению внутриклеточного питания, а также нарушению проницаемости сосудистой стенки вследствие хронического воспаления ее гладкой мускулатуры.

Интересные результаты также получились в диагностической группе пациентов с переломами различных локализаций. Был проведен дискриминантный анализ риска осложнений по всем лабораторным и рентгенологическим параметрам. В результате наилучшую прогностическую формулу по всем осложнениям показали значения фибриногена, гематокрита и кальция.

Построенная дискриминантная функция имеет вид:

$$F = 1,284 * \text{фибриноген} - 0,266 * \text{гематокрит} + 3,902 * \text{кальций} - 4,326.$$

Среднее значение функции при наличии осложнений = 1,603, среднее значение при отсутствии осложнений = (-1,014), среднее значение = 0,294. Таким образом, если результат подстановки данных пациента в формулу будет больше 0,294, то ожидается развитие осложнений, если меньше 0,294 — не ожидается.

Качество этой функции хорошее: канонический коэффициент корреляции 0,791. Лямбда Уилкса 0,375, статистически значима ($p < 0,000001$).

В таблице 4.11 представлены результаты предсказания осложнений: имеется три ложноотрицательных («нет осложнений») и два ложноположительных («есть осложнения») ответа.

Результаты прогнозирования развития осложнений по всем параметрам у всех пациентов в диагностической группе с переломами различных локализаций

Наличие осложнений	Прогнозирование отсутствия осложнений	Прогнозирование наличия осложнений	(Относительно осложнения)	
Не имелись осложнения	47	2	95,9%	Специфичность
Имелись осложнения	3	28	90,3%	Чувствительность
Относительно осложнения	94%	93,3%		
	прогнозируемая способность отсутствия осложнений	прогнозируемая способность наличия осложнений		

Чувствительность и специфичность, а также предсказательная способность составили выше 90%, что оценивается как высокие.

В конечном итоге при обработке всех полученных данных по всем пациентам и их осложнениям также был проведен дискриминантный анализ. Однако полученная прогностическая формула развития любых осложнений во всех группах пациентов получилась достаточно сложная и, скорее всего, трудно применима в клинической практике:

Построенная дискриминантная функция имеет вид:

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

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 4.12 представлены результаты предсказания осложнений: имеется 20 ложноотрицательных («нет осложнений») ответов и 9 ложноположительных («есть осложнения») ответов.

Таблица 4.12

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.

Как было сказано ранее, полученная прогностическая формула имеет достаточно сложный характер и низкий потенциал клинического применения. Однако 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 ключевых биохимических показателей у пациентов с терминальной стадией ХБП должна производиться с привлечением узкопрофильных специалистов: нефролога, кардиолога, эндокринолога.

4.7. Резюме

Заканчивая исследования в направлении диагностики костно-суставных повреждений у пациентов с терминальной стадией ХБП, следует, прежде всего, отметить необходимость оценки состояния костной ткани, а также характера патологии с учетом особенностей течения ортопедических заболеваний на фоне ЗПТ. Основными маркерами состояния костной ткани являются показатели сывороточного уровня витамина D3, ПТГ и костной фракции щелочной фосфатазы, а также степень нарушения кальций-фосфорной диссоциации. Соответственно, именно изменения данных лабораторных показателей, в первую очередь, будет влиять на результаты хирургического лечения. Диагностика костно-суставной системы у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, должна включать обязательное дополнительное рутинное применение таких инструментальных методов, как МСКТ, МРТ, денситометрия, УЗИ-мягких тканей, а также инвазивных методик – пункции суставов, а в исключительных случаях биопсия костной ткани или мягкотканых структур с последующей гистологической и гистоморфометрической оценкой.

На основании анализа полученных результатов исследования, был разработан алгоритм проведения ранней диагностики, представленный на рисунке 4.20. Согласно предложенному алгоритму выделены ключевые лабораторные показатели, а также показатели лучевых методов диагностики, значения которых при подстановке в прогностическую формулу, позволяют определить риски исхода хирургического вмешательства.

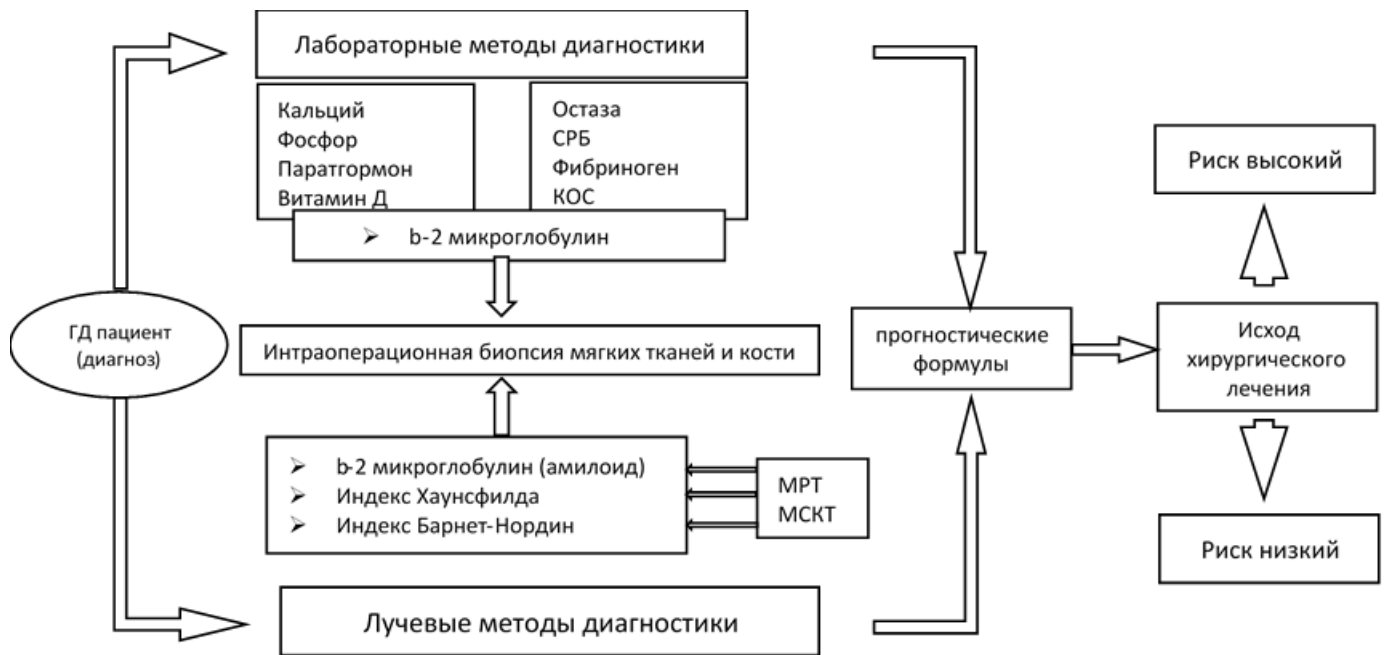


Рисунок 4.20. Алгоритм диагностики в предоперационном периоде пациента травматолого-ортопедического профиля с терминальной стадией ХБП

С учетом специфических проявлений нарушений процессов минерализации и регенерации костной ткани в популяции пациентов с терминальной ХБП, основные диагностические мероприятия в предоперационном периоде должны быть направлены на выявление признаков остеопороза, остеомалации, мышечной атрофии и специфических воспалительных параартикулярных проявлений, влияющих на риски как общесоматических, так и ортопедических осложнений после ортопедических вмешательств.

ГЛАВА 5

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

В предыдущей главе были подробно рассмотрены особенности наиболее важных лабораторных и инструментальных методов диагностики с точки зрения раннего скрининга костно-суставных повреждений пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Также были построены прогностические формулы инфекционных и общих осложнений в зависимости от показателей крови и рентгенологических изменений. На развитие ранних и отдаленных осложнений, кроме лабораторных и инструментальных показателей, диагностируемых на амбулаторном этапе наблюдения, в первую очередь влияют сопутствующие заболевания, среди которых ключевую роль играют болезни сердечно-сосудистой системы. В данной главе будут выделены и подробно рассмотрены основные параметры периоперационного периода, влияющие не только на развитие общесоматических и ортопедических осложнений, но и на продолжительность стационарного лечения и летальность.

5.1. Основные проблемы периоперационного периода у пациентов, получающих хронический гемодиализ в ортопедии

Хирургические вмешательства при костно-суставной патологии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, являются наиболее сложными в ортопедии (Frisch N.B. et al., 2018; Puvanesarajah V. et al., 2018). Проблемы, возникающие в периоперационном периоде, условно можно разделить на 3 категории:

- хроническая анемия в сочетании с интраоперационными кровотечениями;
- профилактика тромбоэмболических осложнений и особенности антикоагулянтной терапии;

- оценка волемического статуса и степень гипо/гипергидратации у пациента после процедуры гемодиализа накануне операции.

Риск периоперационных кровотечений среди пациентов, получающих хронический гемодиализ, может достигать 24–50% по сравнению с больными обычной популяции (Неверов В.А., Салман Раед, 2005; Дулаев А.К. с соавт., 2018; Parikh A.M. et al., 2011). Хроническая анемия и тромбоцитопения, которые развиваются практически у всех гемодиализных больных через 2 года после начала данной процедуры, являются дополнительным фактором риска кровотечений и диктуют необходимость переливания большого количества компонентов крови как во время операции, так и в пред- и послеоперационном периоде.

Проведение процедуры гемодиализа с использованием больших доз гепарина не снижает у данных пациентов риск тромбообразования и формирования тромбоэмболических осложнений (Lutz J. et al., 2017). До сих пор отсутствует алгоритм процедуры хронического гемодиализа в зависимости от состояния свертывающей системы и биохимических показателей крови и стратификации риска тромбообразования на основе специализированных оценочных шкал (Лобастов К.В. с соавт., 2014). Кроме того, отсутствуют показания и четкие критерии к проведению антикоагулянтной терапии пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, которые подвергаются ортопедическим операциям.

Задержка натрия и воды в организме больного, получающего хронический гемодиализ, приводит к увеличению объема циркулирующей плазмы, что в первую очередь увеличивает риск повышенного артериального давления, а во вторую очередь – не позволяет интраоперационно производить достаточную по объему инфузионную терапию в связи с высоким риском развития отека легких. Контроль за волемическим статусом — одна из самых сложных задач периоперационного периода, в основе которой лежит концепция «сухого веса» больного накануне операции для расчетов объема возможной инфузии различных растворов (Charra V., 1998). Волемический статус пациента перед плановым оперативным вмешательством на костях и суставах играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде (Block G.A. et al., 2013).

Таким образом, решение трех указанных выше проблем является необходимым условием для снижения риска периоперационных осложнений, а также летальности среди больных, находящихся на заместительной почечной терапии.

5.2. Особенности периоперационной кровопотери и способы ее снижения у пациентов, получающих хронический гемодиализ

Увеличение объема периоперационной кровопотери у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, связано с нарушениями гемостаза, которые развиваются в результате токсического воздействия уремических токсинов на тромбоциты (Lisman T., Tamara N., 2006), уменьшая их агрегацию (Galbusera M. et al., 2013) и нарушая адгезию к поврежденной сосудистой стенке (Kozek-Langenecker S. et al., 1996; Thekkedath U. et al., 2006). При этом в исследовании M-J. Huang с соавторами (2017) не было получено достоверной связи между уровнем тромбоцитов и временем свертывания крови у больных, длительное время получающих хронический гемодиализ. В таблице 5.1 приведены факторы, а также механизм их действия на тромбоциты у пациентов с терминальной стадией ХБП.

Таблица 5.1

Факторы, оказывающие влияние на тромбоциты у больных, получающих гемодиализ

Дефект тромбоцитов	Сниженный уровень тромбоксана A ₂ , низкое содержание серотонина и АДФ, увеличенный АМП, нарушенная функция кальциевых каналов, нарушение экскреции α -дефенина
Дефект адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке	Дефицит фактора Виллебранда, увеличенная концентрация NO, уремические токсины
Лекарственные нарушения функции тромбоцитов	Применение антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных средств, прием цефалоспоринов III поколения и β -лактамов антибиотиков

Дефицит фактора Виллебранда является ключевым звеном в нарушениях гемостаза больных, находящихся на заместительной почечной терапии. Этим объясняется значительный гемостатический эффект при гемотрансфузии

криопреципитата, так как в плазме содержится большое количество фактора Виллебранда (Zwaginga J. et al., 1990).

В совокупности с тромбоцитопенией у пациентов, длительное время находящихся на хроническом гемодиализе, развивается гипохромная анемия, проявляющаяся низким уровнем гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, в связи с чем необходимость в гемотрансфузии в периоперационном периоде многократно возрастает (Livio M. et al., 1982). Однако в исследовании F. Fernandez с соавторами не было выявлено влияния гемотрансфузии на систему гемостаза и активности ее тромбоцитарного звена (Fernandez F. et al., 1985). Авторами сделан вывод о достоверном влиянии уровня гематокрита на объем интраоперационной кровопотери.

Применение различных медикаментозных препаратов позволяет снизить риск кровотечений во время операции у пациентов с терминальной стадией ХБП, а также уровень кровопотери. К таким препаратам относятся эритропоэтин, десмопрессин, конъюгированные эстрогены. Применение эритропоэтина на сегодняшний день – рутинная процедура, в отличие от десмопрессина и конъюгированных эстрогенов. Единственным недостатком эритропоэтина является длительность его применения для достижения терапевтического эффекта (в среднем 6 недель до операции).

Использование десмопрессина снижает объем кровопотери за счет сокращения длительности активации тромбопластина. Этот процесс напрямую связан с увеличением количества факторов свертывания крови, а именно VIII фактора и фактора Виллебранда. Десмопрессин не действует непосредственно на тромбоцитарное звено гемостаза, однако увеличивает агрегацию тромбоцитов к эндотелиальной стенке сосудов. Кроме того, отмечается кратковременный рост плазминогена, который приводит к эффектам, сходным с действием препаратов для фибринолиза (Mannuccio P. et al., 2012). После внутривенного введения десмопрессина в дозировке 0,3 мкг/кг в течение последующих 30 минут повышается уровень активности VIII фактора и фактора Виллебранда, коллаген связывающая активность. Через 2 часа после введения препарата отмечается

увеличение в среднем в 2–3 раза от исходного значения вышеперечисленных показателей в крови больного, однако этот эффект непродолжителен (Hanebutt F. et al., 2008).

Основной механизм снижения кровопотери при применении конъюгированных эстрогенов связан с негативным эффектом этинилэстрадиола, так как он повышает резистентность к активированному протеину S-системы фибринолиза, снижает концентрацию антитромбина III и увеличивает концентрацию VII фактора системы гемостаза (Raps M. et al., 2012).

М. Galbusera с соавторами (2009) разработали схему приема конъюгированных эстрогенов для уменьшения кровопотери, согласно которой необходимо выполнять внутривенные инфузии данного препарата в дозировке 0,6 мг/кг в течение 5 дней, поскольку гемостатический эффект нарастает медленно по сравнению с десмопрессином, но длится дольше. В то же время конъюгированные эстрогены способствуют уменьшению продукции NO крови, которая вызывает вазодилатацию и ингибирует функцию тромбоцитов (Livio M. et al., 1986).

5.2.1. Характеристика пациентов в группах исследования, связанных с оптимизацией технологии периоперационного кровесбережения

В данном разделе диссертационного исследования были изучены результаты применения трех различных технологий оптимизации периоперационной кровопотери у 96 пациентов, находившихся на хроническом гемодиализе. Все пациенты были сопоставимы по гендерным и возрастным показателям, срокам гемодиализа, объемам оперативного вмешательства и лабораторным данным внутри каждой отдельной группы. Более подробно критерии включения и исключения для каждой исследовательской группы описаны в главе 2.

Из 96 человек было сформировано 4 группы:

- группа 1 – применение эритропоэтина по стандартной схеме в течение 2-х месяцев до оперативного вмешательства;

- группа 2 – применение только десмопрессина (внутривенное капельное введение 0,4 мг/кг массы тела на 250 мл физиологического раствора) за 2 часа до разреза;
- группа 3 – применение только конъюгированных эстрогенов (премарин – 50 мг/сутки) за 5 дней до операции;
- группа 4 — комбинация двух методик (десмопрессин и премарин).

Результаты, полученные у пациентов всех групп, перекрестно сравнивались между собой.

Средний возраст пациентов всех групп составил $54,57 \pm 19,3$ лет. Количество мужчин, женщин и средние возрастные показатели в группах исследования представлены на рисунке 5.1. Таким образом, все группы были сопоставимы по полу, возрасту и количеству пациентов.

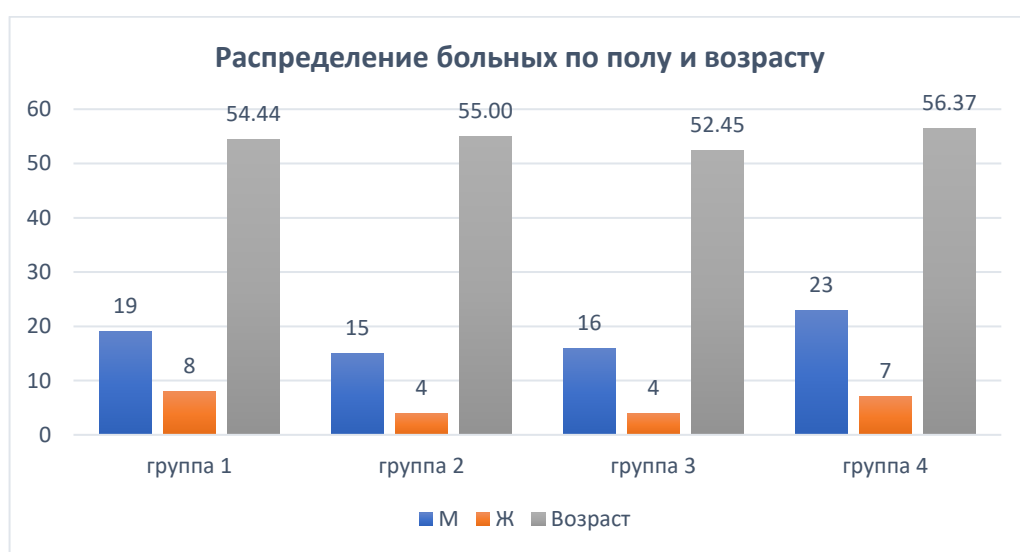


Рисунок 5.1. Распределение пациентов по полу и возрасту в исследовательских группах

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. Динамика изменений перечисленных лабораторных показателей в начальной и конечной точках исследования представлена на рисунках 5.2–5.5. Необходимо отметить, что в первой группе и группах исследования с применением только десмопрессина и конъюгированных эстрогенов в среднем наблюдались изменения в показателях гемоглобина на 21,9%; 16,99% и 17,6% соответственно. При этом в 4-ой группе, где применялись обе методики, уменьшение гемоглобина после операции в сравнении с предоперационным уровнем составило лишь 5,6% ($p < 0,001$ по критерию Стьюдента).

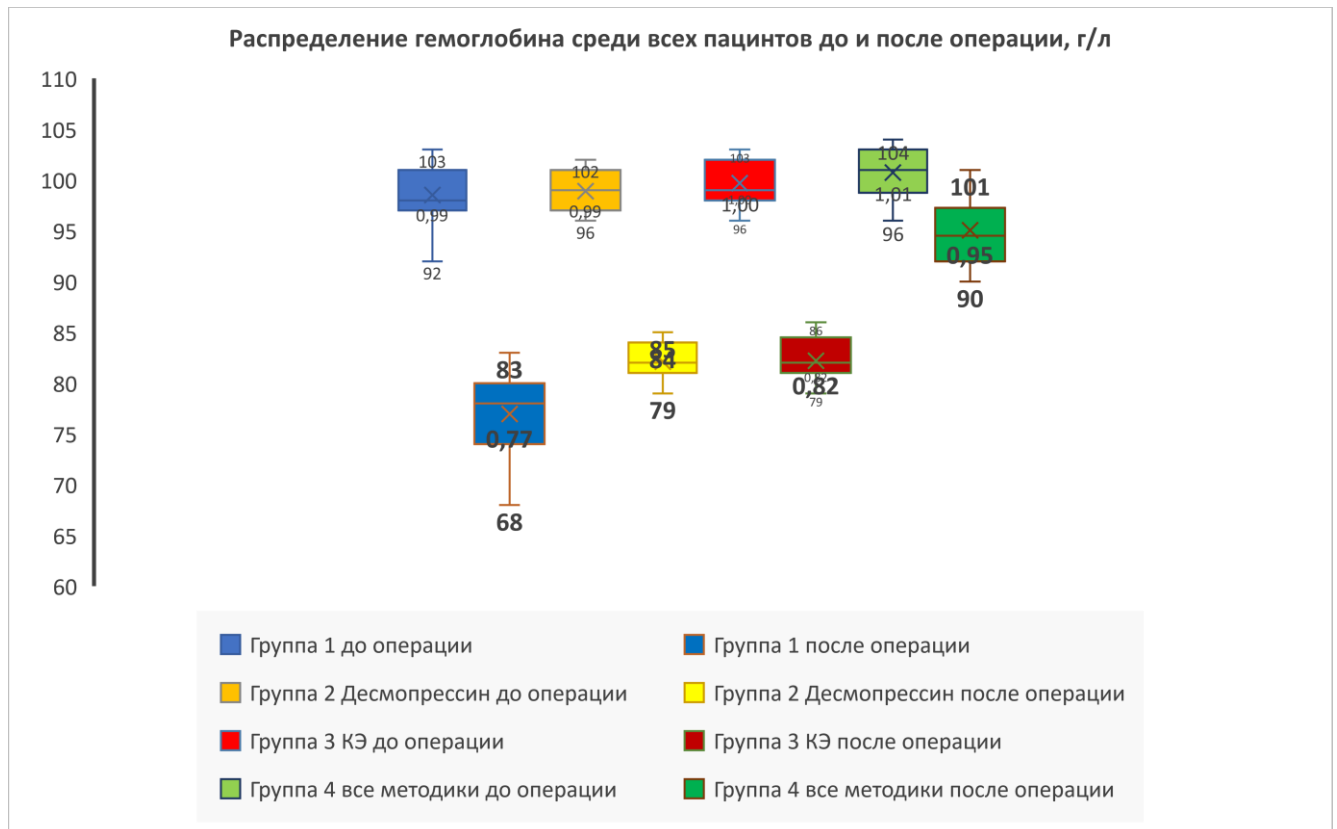


Рисунок 5.2. Средние показатели уровня гемоглобина у пациентов
в исследовательских группах

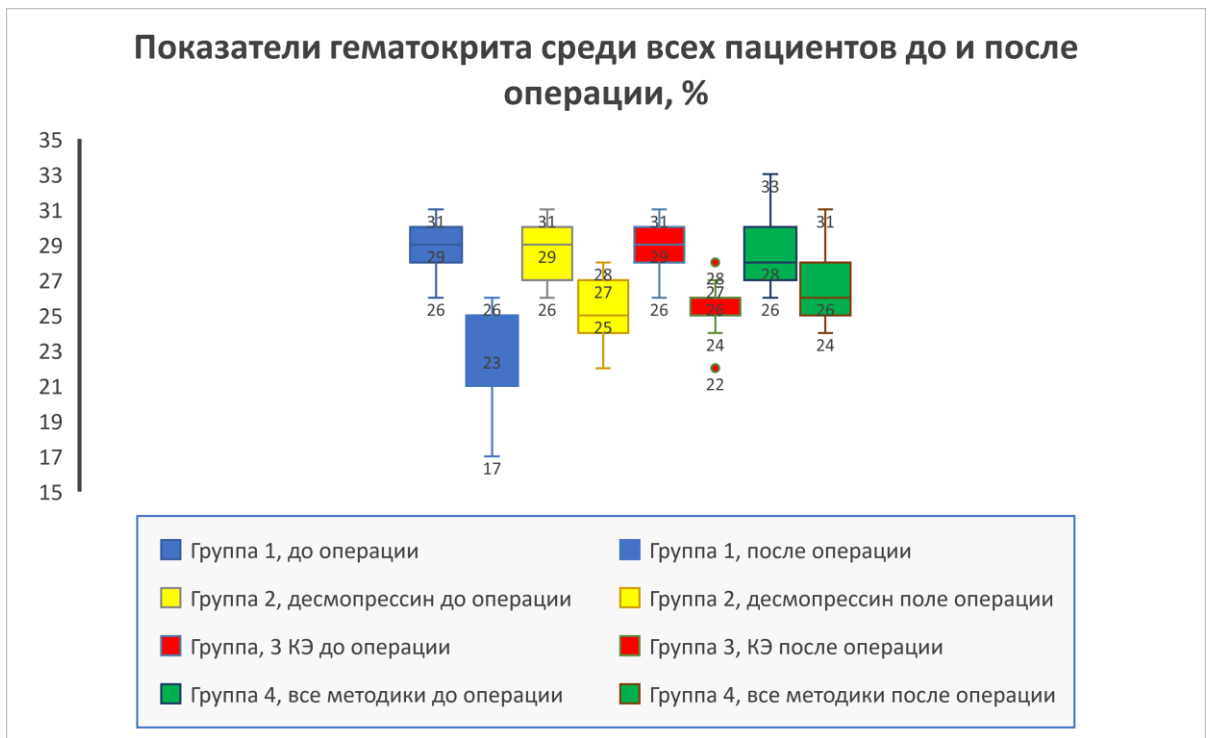


Рисунок 5.3. Средние показатели гематокрита у пациентов
в исследовательских группах

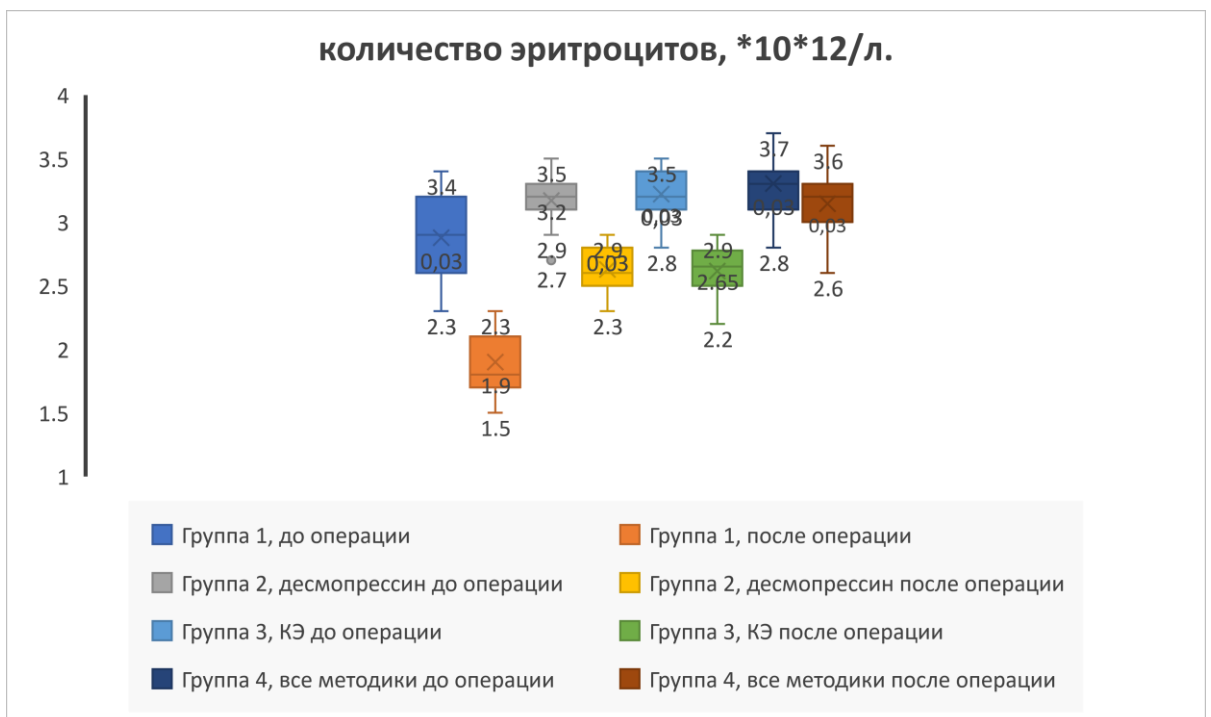


Рисунок 5.4. Средние показатели количества эритроцитов у пациентов
в исследовательских группах

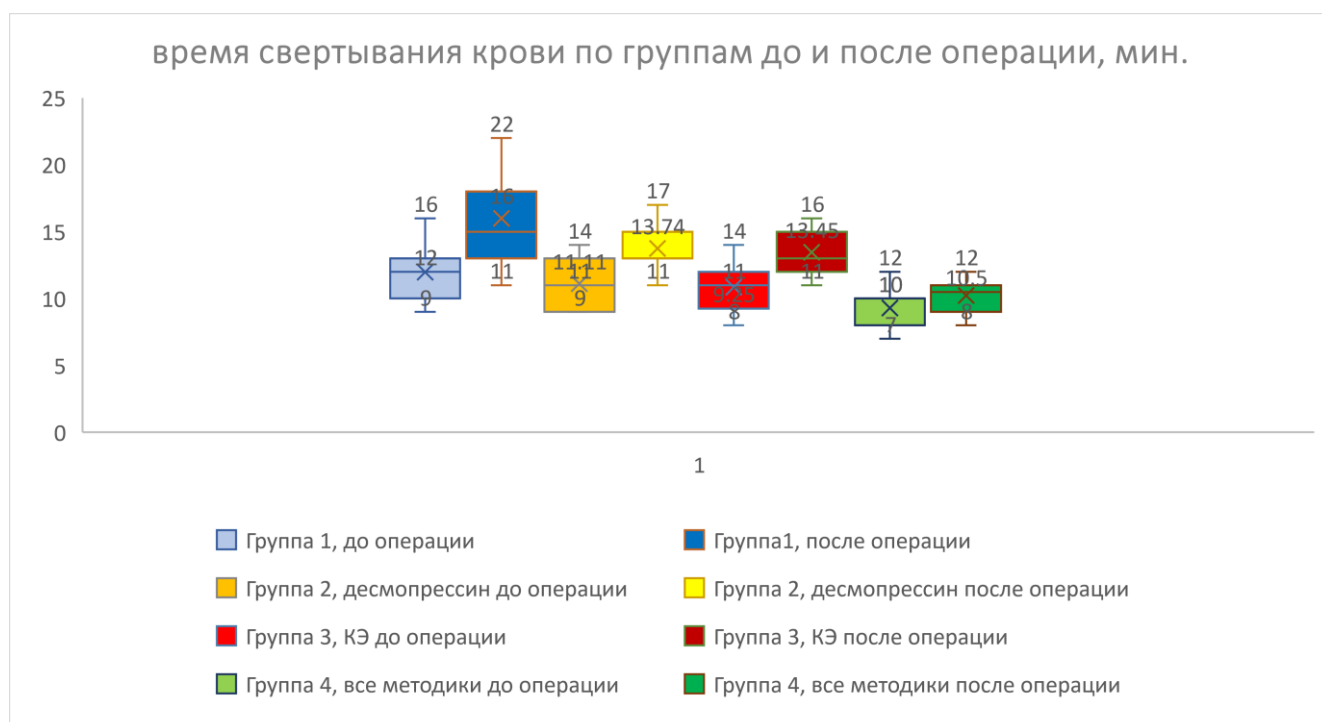


Рисунок 5.5. Средние показатели времени свертывания крови
в исследовательских группах

При оценке изменений показателей гематокрита после операции в сравнении с дооперационным уровнем наибольшее снижение отмечалось в первой группе (на 20,9%), при этом в остальных трех группах показатели гематокрита в среднем уменьшались на 9,9%. Снижение количественного показателя эритроцитов крови пациентов коррелирует с уровнем гемоглобина, поэтому процент снижения содержания эритроцитов у пациентов всех групп не отличался в сравнении с показателями снижения гемоглобина. Отмечается наибольшее среднее увеличение времени свертываемости крови (ВСК) у пациентов первой группы (на 25,0% от исходного уровня). Наилучшие показатели изменения ВСК отмечались в 4-ой группе пациентов, где применялись все методики (на 8,9% от исходного уровня).

Таким образом, в сформированных группах исследования исходные показатели гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и ВСК были сопоставимы. Поверхностный анализ изменений указанных выше параметров после операции в всех исследовательских группах демонстрирует наибольшую эффективность снижения периперационной кровопотери при одновременном применении десмопрессина и конъюгированных эстрогенов. Более подробные результаты

статистической обработки полученных данных в разных группах исследования рассматриваются в следующем разделе.

5.2.2. Результаты применения конъюгированных эстрогенов, десмопрессина и комбинации препаратов в разных группах исследования

При более подробном изучении изменений показателей гемоглибина, гематокрита, уровня эритроцитов и ВСК во всех исследовательских группах были получены результаты данных параметров в динамике: до операции, а также на 1, 3, 7-е и 14-е сутки после операции. Полученные данные представлены на рисунках 5.6 и 5.7.

Достоверность различий по критерию Стьюдента ($p < 0,05$) получена по всем лабораторным показателям между подгруппой пациентов, в которой применялись одновременно все методики кровесбережения, и контрольной группой.

Наибольший «пик изменений» всех лабораторных показателей отмечался на 3-й и 7-й дни после операции, что связано с максимальным разведением крови пациента на фоне интенсивной инфузионной терапии и гемодилюцией.

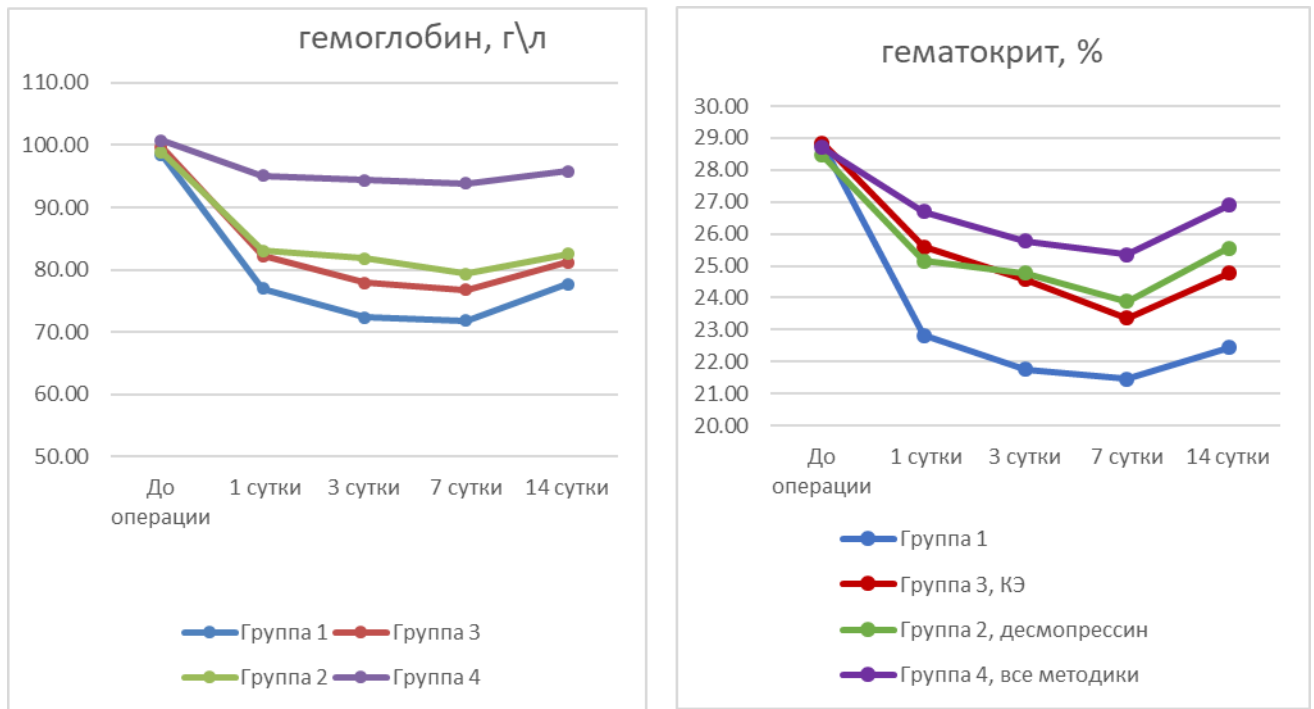


Рисунок 5.6. Динамика уровня гемоглобина (а) и гематокрита (б) во всех группах исследования

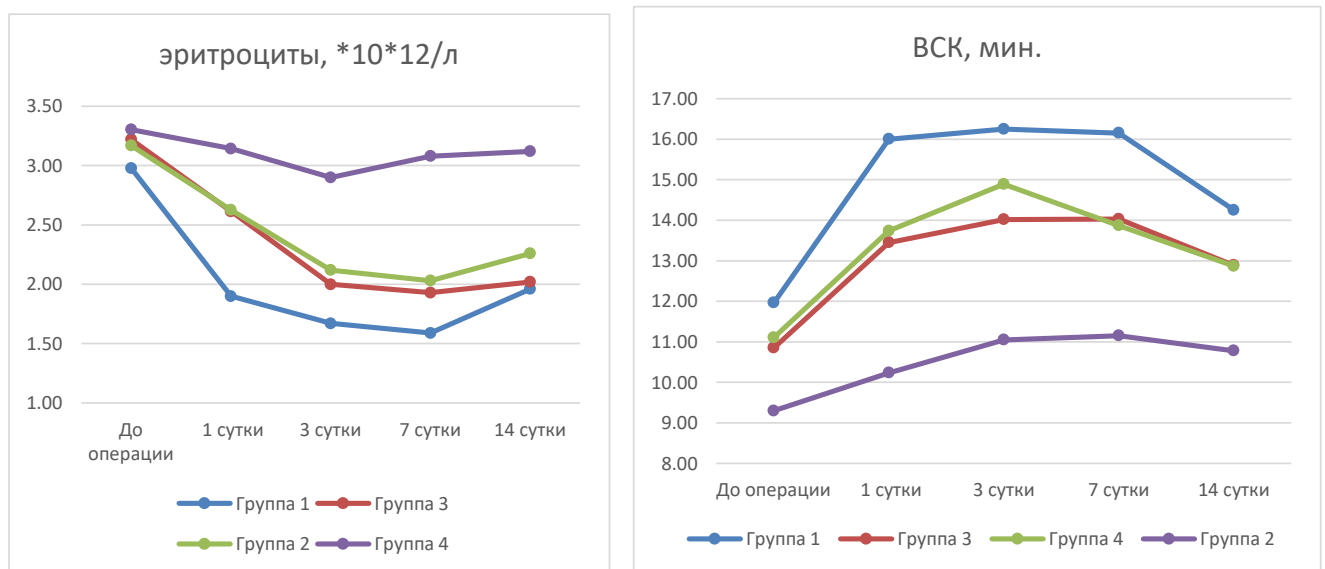


Рисунок 5.7. Показатели количества эритроцитов и ВСК в динамике во всех группах исследования

В результате исследования была получена обратная корреляционная зависимость Пирсона ($r^{xy} = 0,5506$; $p < 0,05$) между показателями гематокрита и временем свертываемости крови (рис. 5.8). Несмотря на то, что корреляционная связь, полученная между этими параметрами, обладает умеренной силой, можно утверждать, что при увеличении количества пациентов в исследовании сила корреляции будет увеличиваться. Кроме того, данная корреляционная зависимость обладает связью высокой тесноты по шкале Чаддока, что свидетельствует о статистической значимости. То же самое можно сказать и в отношении интраоперационной кровопотери (рисунок 5.9). Полученная обратная корреляция также обладает средней силой ($r^{xy} = 0,5139$, $p < 0,05$).

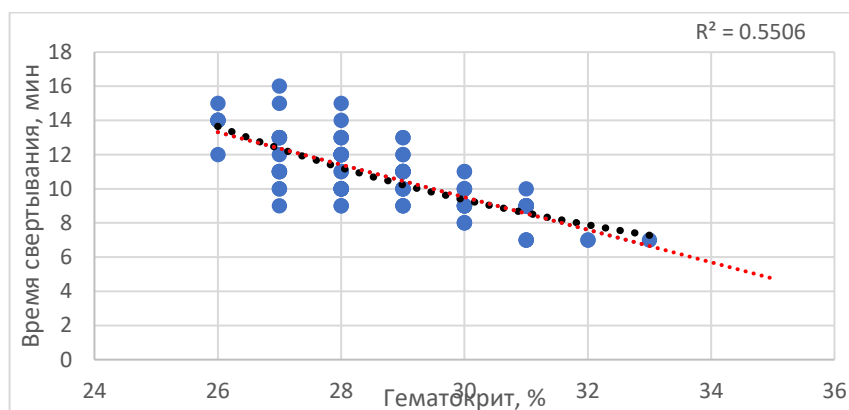


Рисунок 5.8. Обратная корреляция между показателями ВСК и уровнем гематокрита у пациентов всех групп исследования ($r^2=0,5506$)

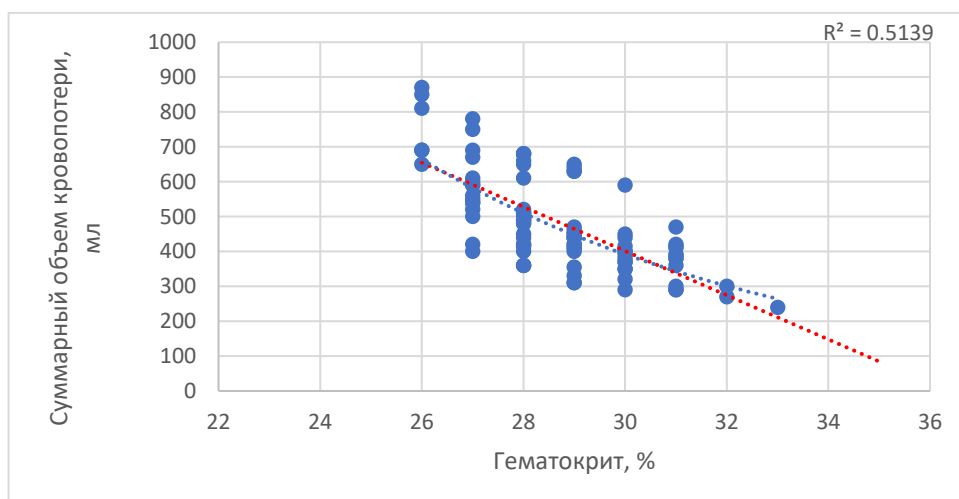


Рисунок 5.9. Обратная корреляция между показателями интраоперационной кровопотери и уровнем гематокрита у пациентов всех групп исследования ($r^{xy}=0,513$; $p < 0,05$)

Таким образом, показатель гематокрита является ключевым параметром, отражающим объем периоперационной кровопотери. Пороговый уровень гематокрита составляет 30%. При снижении у пациента этого показателя до операции менее 30% увеличивается интраоперационная кровопотеря. Согласно многочисленным публикациям, объем интраоперационной кровопотери у пациентов, находящихся на гемодиализе, может достигать 2000 мл при отсутствии терапии эритропоэтином и уменьшении гематокрита до 30% и менее (Дулаев А.К. с соавт., 2019).

Одними из самых частых осложнений у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, с наличием хронической анемии являются кровотечения и послеоперационные гематомы (Дулаев А.К. с соавт., 2018).

В проведенном нами исследовании частота данных осложнений составила 36,5% у пациентов всех групп (рис. 5.10). Однако детальный анализ показал, что гематомы ран и кровотечения встречались в основном в первой группе, то есть среди пациентов, не получавших в предоперационном периоде десмопрессин и/или конъюгированные эстрогены. При этом применение только одной из предложенных методик кровесбережения позволяет снизить частоту данных осложнений на 21,9%.

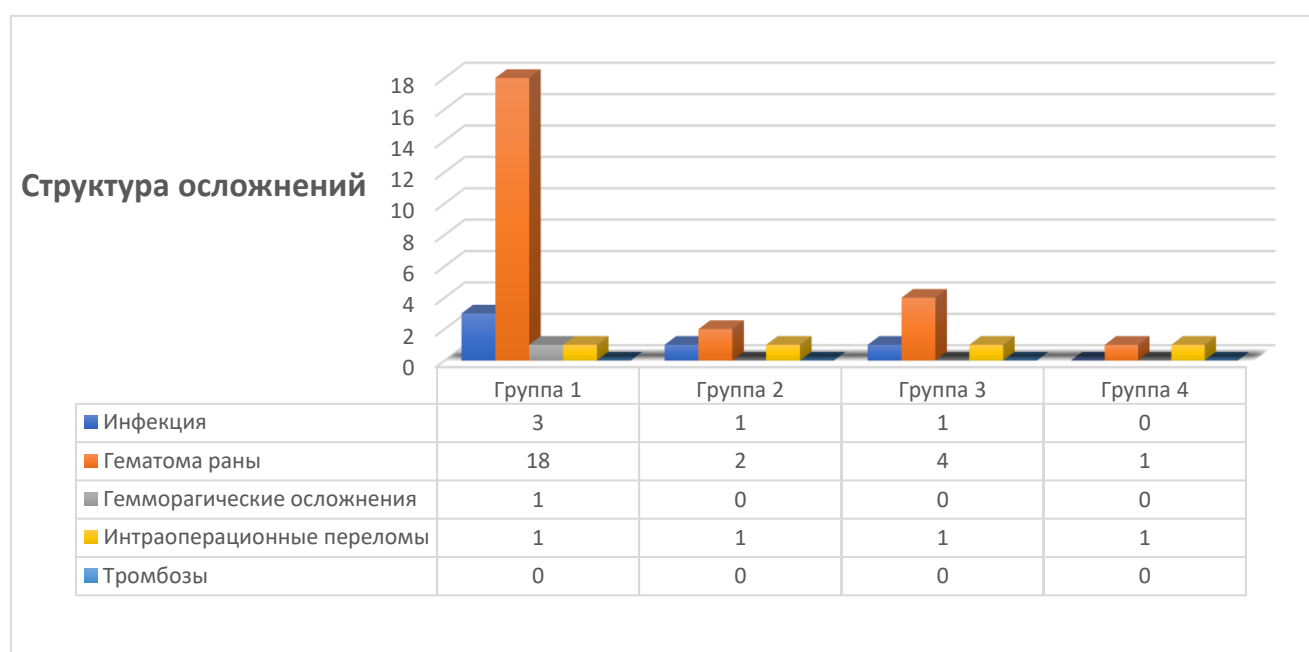


Рисунок 5.10. Структура осложнений в разных группах исследования

Таким образом, с достоверностью $p < 0,01$ (по критерию Манна – Уитни) использование десмопрессина в комбинации с конъюгированными эстрогенами за 5 дней до операции не только уменьшает риск периоперационного кровотечения, а также геморрагических осложнений и послеоперационных гематом, но и сохраняет показатели гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и ВСК на оптимальном для пациентов гемодиализного профиля уровне, улучшает прогноз благоприятного исхода для больного.

5.2.3. Алгоритм уменьшения периоперационной кровопотери у пациентов ортопедического профиля, получающих хронический гемодиализ

Учитывая полученные результаты у пациентов, получавших хронический гемодиализ в контрольной и основной группах исследования, был предложен алгоритм уменьшения периоперационной кровопотери во время выполнения хирургического вмешательства (рис. 5.11). Учитывая критерии включения в исследование, согласно которым все пациенты получали длительное время эритропоэтин накануне операции (более 2 месяцев), в алгоритм также включен этот препарат, так как он позволяет снижать интраоперационную кровопотерю в среднем на 366,1 мл (Дулаев А.К. с соавт., 2019).

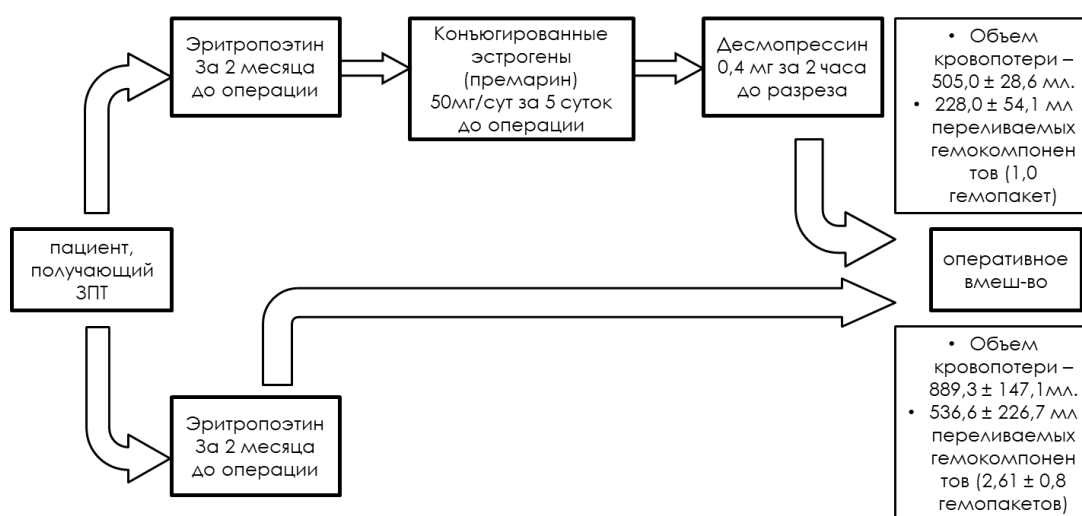


Рисунок 5.11. Алгоритм предоперационной медикаментозной подготовки пациента, находящегося на хроническом гемодиализе, для уменьшения предполагаемой периоперационной кровопотери

Однако применение одного лишь только эритропоэтина снижает суммарную периперационную 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 периперационной 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 в 250,0 мл физиологического раствора. Результаты среднего объема интраоперационной и суммарной кровопотери представлены на рисунке 5.12, который отражает указанные в алгоритме показатели объема суммарной кровопотери в контрольной группе — 889,26 мл и в наилучшей подгруппе основной группы, где применялись все методики — 505,0 мл.

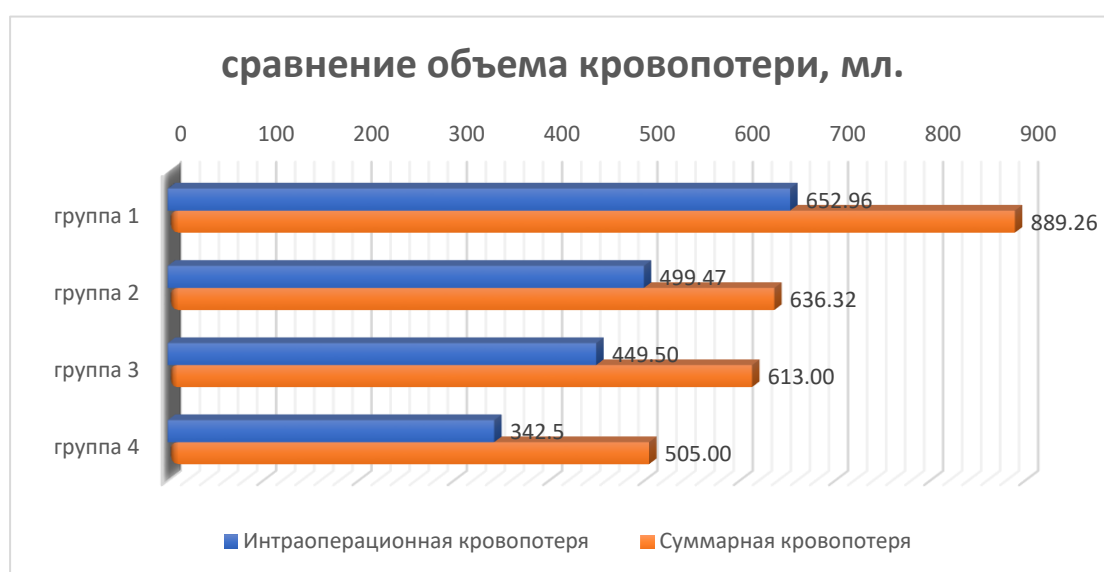


Рисунок 5.12. Средние значения объема интраоперационной и суммарной кровопотери, сравнение по группам

Кроме того, наибольший объем перелитых гемокомпонентов (эритроцитарной взвеси в мл) составил 789 мл в первой группе исследования. Этот показатель соответствовал $1,61 \pm 0,8$ пакетов эритроцитарной взвеси в среднем на одного пациента (рис. 5.13). Наименьший объем перелитых гемокомпонентов был получен в 4-ой группе с применением десмопрессина и конъюгированных эстрогенов — $228,0 \pm 54,1$ мл, что соответствовало ровно 1 пакету эритроцитарной взвеси, которая была изначально смоделирована в критериях включения в исследование.

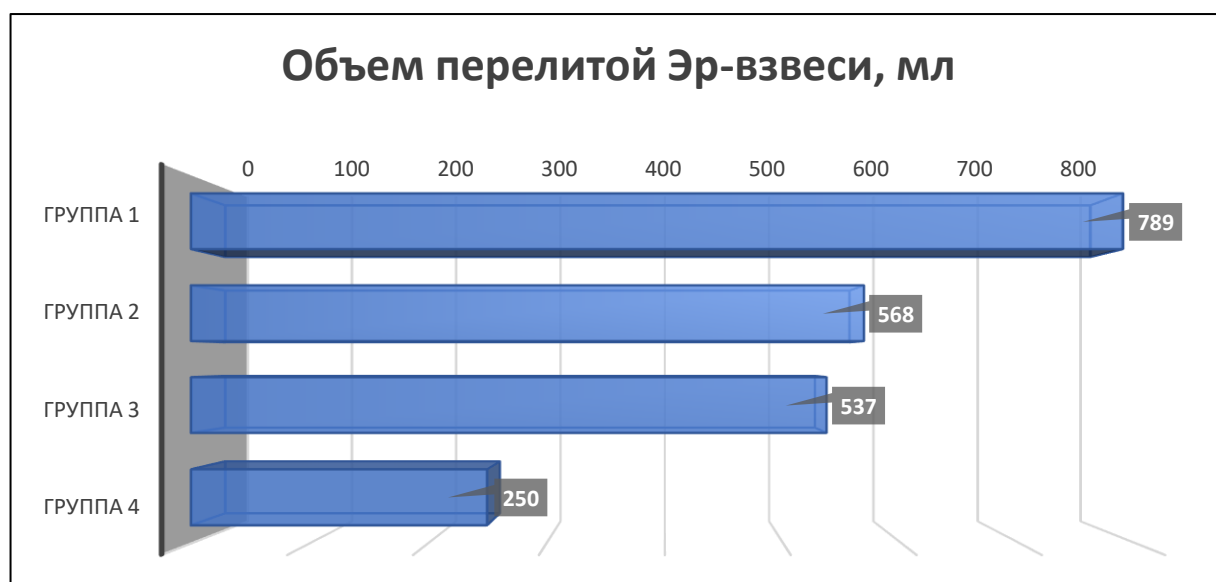


Рисунок 5.13. Показатели максимальных объемов перелитых гемокомпонентов эритроцитарной взвеси (мл) в группах исследования

Относительный риск RR геморрагических осложнений в группе 1 по сравнению с группой 4 (комбинация методик кровесбережения) составил 6,5 (95% ДИ 0,868-10,182; $p \leq 0,05$); отношение шансов OR составило 9,0 (95% ДИ 0,975-12,068; $p \leq 0,05$).

Таким образом, применение предложенного алгоритма периоперационного кровесбережения у пациентов, получающих хронический гемодиализ, позволяет добиваться уменьшения интраоперационной кровопотери на 47,5% и общей кровопотери на 43,2%.

5.3. Проблемы антикоагулянтной терапии и профилактика тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде у пациентов, получающих хронический гемодиализ

Несмотря на то, что эпидемиология тромбоэмболических осложнений среди пациентов обычной популяции хорошо изучена, все еще недостаточно сведений о встречаемости данных осложнений у пациентов с терминальной стадией ХБП (Silverstein M.D. et al., 1998). В зарубежных публикациях сообщается о двух- и даже трехкратном увеличении риска развития тромбозов нижних конечностей и ТЭЛА среди больных, получающих ЗПТ, по сравнению с обычными пациентами (Wattanakit K. et al., 2009). При этом трансплантация почки на снижение риска тромбоэмболических осложнений существенно не влияет, показатели тромбоэмболических осложнений после пересадки почки составляют 2,9 случая на 1000 человек в год (Abbott K.C. et al., 2004). При нарастании признаков хронической болезни почек в крови больного увеличивается количество прокоагулянтов, включающих в себя цистатин С, С-реактивный белок, ИЛ-6 (интерлейкин-6), ФНО- α (фактор некроза опухолей- α), фибриноген и VIII фактор свертывания крови (Abbott K.C. et al., 2004). К основным факторам риска развития тромбоэмболических осложнений относятся: пожилой возраст, хирургические вмешательства (особенно на нижних конечностях), наличие онкологического заболевания в анамнезе, низкая физическая активность, иммобилизация, ожирение, травмы, прием гормональных препаратов, наследственная тромбофилия (Wattanakit K. et al., 2008). Терминальная стадия ХБП также может быть отнесена к высоким факторам риска тромбоэмболических осложнений. В связи с вышеперечисленным выбор тактики тромбопрофилактики основывается на оценке риска тромбообразования, для которого применяются различные оценочные шкалы. В нашей стране для оценки риска и подбора антикоагулянтной терапии принято использовать Российские клинические рекомендации от 2015 г. (а также клинические рекомендации в травматологии и ортопедии от 2012 г.). Однако существуют более простые и обладающие большей специфичностью и

чувствительностью зарубежные шкалы. Одной из таких шкал является шкала J. Caprini (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Шкала риска развития ВТЭО по J. Caprini*

1 балл	2 балла
Возраст 41–60 лет Отек нижних конечностей Варикозная болезнь Индекс массы тела более 25 кг/м ² Малое хирургическое вмешательство Сепсис (давностью до 1 месяца) Тяжелое заболевание легких (в том числе ХОБЛ, а также пневмония давностью до 1 месяца) Прием оральных контрацептивов, гормонально-заместительная терапия Беременность и послеродовой период (давностью до 1 месяца) В анамнезе: мертворождения, выкидыши (>3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития плода Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 месяца) Постельный режим у нехирургического пациента Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 месяца	Возраст 61–74 года Артроскопическая хирургия Злокачественное новообразование Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 минут) Постельный режим более 73 часов Иммобилизация конечности (давностью до 1 месяца) Катетеризация центральных вен Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 минут)
	3 балла
	Возраст старше 75 лет Личный анамнез ВТЭО Мутация типа Лейден Мутация протромбина 20210А Гипергомоцистеинемия Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Повышенный уровень антител к кардиолипину Волчаночный антикоагулянт
	5 баллов
	Инсульт (давностью до 1 месяца) Множественная травма (давностью до 1 месяца) Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 месяца) Эндопротезирование крупных суставов Травма спинного мозга/паралич конечности (давностью до 1 месяца)
Стратификация риска	
Низкий риск: 0–1 балл Умеренный риск: 2 балла Высокий риск: 3–4 балла Очень высокий риск: 5 баллов и более	

* Примечание: русский перевод таблицы дан по Лобастову с соавт.

На сегодняшний день при проведении процедуры гемодиализа в основном применяется нефракционированный гепарин (НФГ). В то же время в некоторых случаях возможно использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в связи с

их большей эффективностью и удобством применения по сравнению с НФГ. В проведенном в США в 2015 г. ретроспективном метаанализе 23 исследований, касающихся сравнения эффективности применения нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов у пациентов с терминальной стадией ХБП, не было получено значимых отличий в частоте тромбоза экстракорпорального контура и кровотечений (Hanebutt F. et al., 2008).

Кроме того, в последних исследованиях все больший интерес проявляется к использованию пероральных антикоагулянтов у пациентов гемодиализного профиля. Наименьшим почечным клиренсом среди существующих на сегодняшний день пероральных антикоагулянтов обладает апиксабан (эликвис), применение которого в дозировке 2,5 мг/сутки, согласно проведенным исследованиям, не должны приводить к осложнениям. Однако клинического опыта применения данного препарата у больных с терминальной стадией ХБП нет. В 2018 г. А.С. Garza-Mayerse соавторами (2018) опубликовали данные об успешном использовании апиксабана в качестве профилактики ВТЭО у 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин), находящихся на хроническом гемодиализе с кальцифилаксией в течение 24,8 недель (от 1 до 118 недель).

Таким образом, до сих пор отсутствует единое мнение относительно применения оптимальных схем антикоагулянтной терапии у пациентов, получающих хронический гемодиализ в периоперационном периоде. Более того, в нашей стране отсутствуют стандарты назначения антикоагулянтов пациентам гемодиализного профиля в междиализные дни.

5.3.1. Результаты применения различных схем антикоагулянтной терапии у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

В процессе изучения различных схем антикоагулянтной терапии и их влияния на тромбоэмболические 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.

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 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. Показатель АПТВ отражает время формирования тромба на сосудистой стенке, что важно с точки зрения изменений практически всех факторов коагуляционного звена гемостаза, особенно у пациентов, получающих гемодиализ. Количество тромбоцитов в крови больного, находящегося на заместительной почечной терапии, напрямую влияет на время свертывания крови, при этом на само количество тромбоцитов оказывает негативное влияние длительный прием гепарина путем формирования комплекса антитело-тромбоцитарный фактор IV-гепарин, вызывая агрегацию тромбоцитов и, как следствие, тромбоцитопению (Dutt T., Schulz M., 2013). При этом увеличивается риск тромбозов.

Показатели определения общего холестерина и триглицеридов у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, важны при использовании гепарина в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений. У пациентов, получающих гемодиализ, гепарин вызывает дислипидемию, которая отличается от дислипидемии у пациентов обычной популяции наличием гипертриглицеридемии

с нормальным уровнем общего холестерина и нормальным уровнем ЛПНП (липопротеидов низкой плотности) и низким содержанием ЛПНП (липопротеидов низкой плотности) (Cronin R.E., Reilly R.F., 2010).

У пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, уровень калия всегда повышен вследствие отсутствия его экскреции с мочой. Кроме того, проведение процедуры гемодиализа с применением гепарина также вызывает гиперкалиемию из-за угнетения альдостерона (в системе РААС) (Hottelart C. et al., 1998).

Было изучено влияние различных схем антикоагулянтной терапии на изменение ключевых биохимических показателей в динамике (до и после операции) у пациентов, получающих хронический гемодиализ в каждой группе. Полученные данные представлены в таблице 5.3. Более наглядное изменение полученных показателей по группам отражено на рисунках 5.14–5.18.

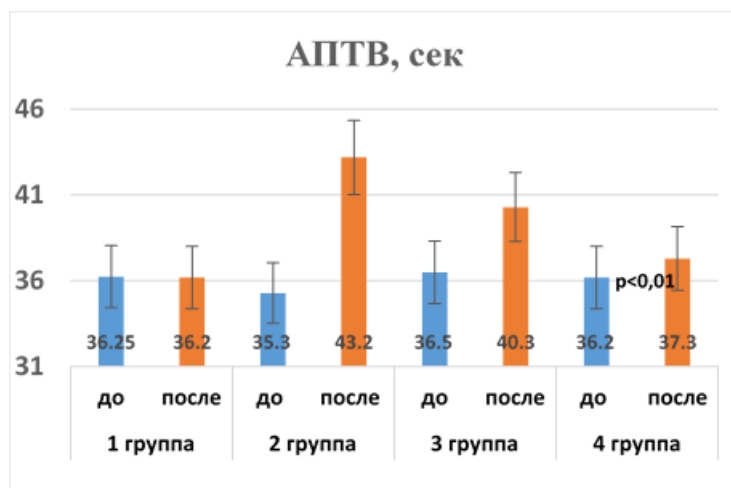


Рисунок 5.14. Динамика показателя АПТВ до и после операции
во всех группах исследования

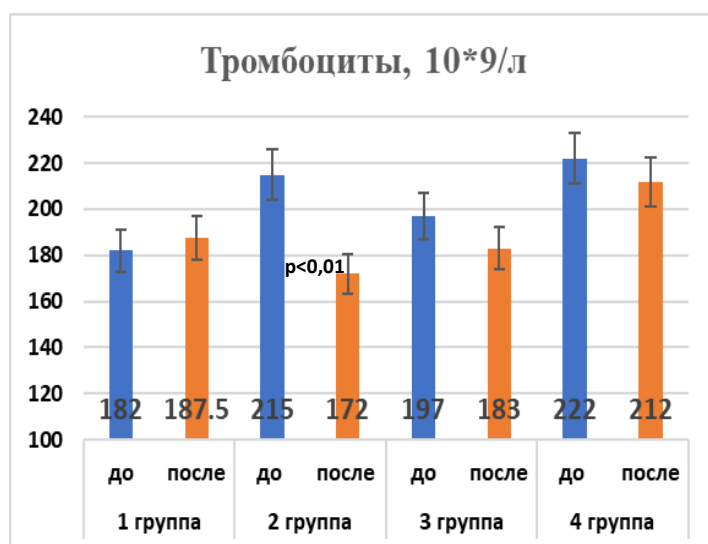


Рисунок 5.15. Динамика количества тромбоцитов во всех группах до и после операции

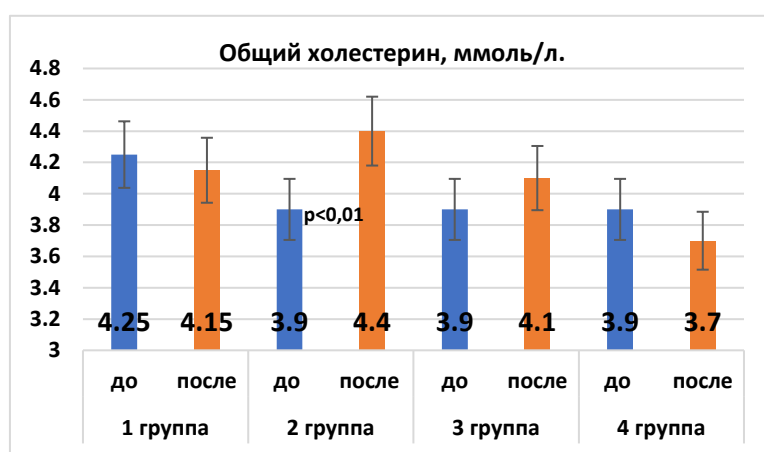


Рисунок 5.16. Изменения показателя общего холестерина до и после операции в группах исследования

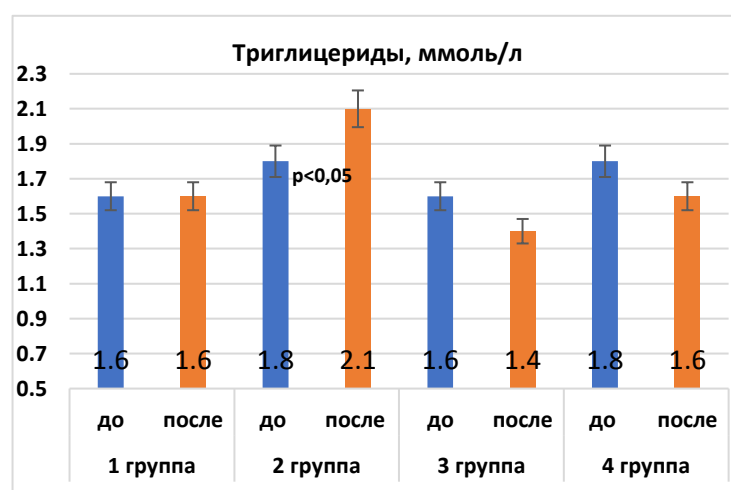
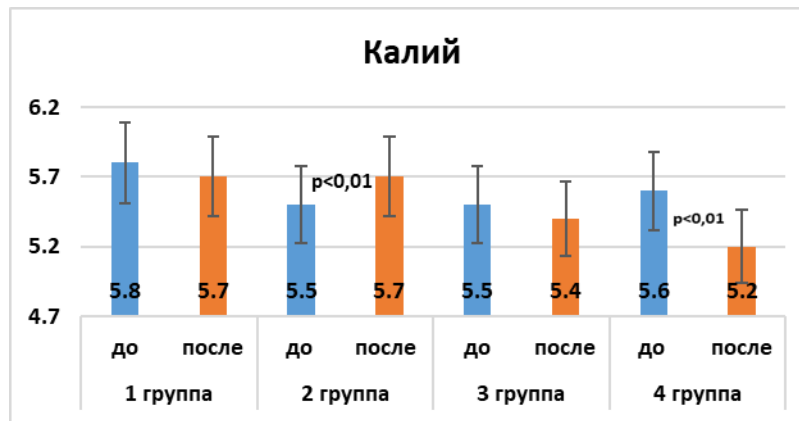


Рисунок 5.17. Изменение количества триглицеридов крови до и после операции в группах исследования



Рисунки 5.18. Изменение уровня калия крови в группах исследования до и после операции

В первой группе исследования у больных, получавших лечение только гепарином во время процедуры гемодиализа, не отмечено статистически достоверной разницы между показателями АПТВ, тромбоцитов, триглицеридов, общего холестерина и калия. Во второй группе исследования у пациентов, получавших лечение 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, увеличения времени свертывания крови 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 гепарина. Однако у пациентов 3-й группы все еще оставались тромбоцитопения, дислипидемия и гиперкалиемия после операции в отличие от больных 4-й группы.

Пациенты 4-й группы исследования вообще не получали гепарин, 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.

Следующим этапом научной работы являлось попарное сравнение полученных лабораторных показателей внутри каждой группы исследования. Полученные данные отражены в таблице 5.4. Зеленым и желтым цветами выделены статистически значимые отличия между группами. Результаты, представленные в таблице, изображены в виде шахматной доски и имеют зеркальные показатели изменений, например, при сравнении изменений АПТВ в 1-й и 2-й группах получена разница в 6,7 единиц, или на 8,39%, только в одной группе эти показатели уменьшились, а в другой увеличились на полученную пропорцию.

Таблица 5.3

**Динамика лабораторных показателей в группах исследования у пациентов,
находящихся на хроническом гемодиализе, до и после операции
(достоверность отличий $p < 0,05$ по критерию Стьюдента)**

Показатель	1 группа			2 группа			3 группа			4 группа		
	до (min, max, (ME))	после (min, max, (ME))	%	до (min, max, (ME))	после (min, max, (ME))	%	до (min, max, (ME))	после (min, max, (ME))	%	до (min, max, (ME))	после (min, max, (ME))	%
АПТВ	33,1/38,1 (36,25)	33,8/37,9 (36,2)	0,14 ($p \geq 0,05$)	33,3/38,1 (35,3)	40,3/46,8 (43,2)	22,38 ($p < 0,01$)	33,1/38,1 (36,5)	37,7/43,7 (40,3)	10,41 ($p < 0,01$)	33,1/38,6 (36,2)	35,1/40,5 (37,3)	3,04 ($p < 0,01$)
Тромбоциты	133/266 (182)	141/270 (192,5)	5,77 ($p \geq 0,05$)	141/276 (215)	122/230 (172)	20,00 ($p < 0,01$)	140/272 (197)	123/256 (183)	7,11 ($p \geq 0,05$)	137/284 (222)	147/270 (195)	12,16 ($p \geq 0,05$)
Общий холестерин	3,3/4,9 (4,25)	3,1/4,9 (4,1)	3,53 ($p \geq 0,05$)	3,1/4,8 (3,9)	3,9/4,7 (4,4)	12,82 ($p < 0,01$)	3,1/4,9 (3,9)	3,3/4,6 (4,1)	5,13 ($p \geq 0,05$)	3,2/4,8 (3,9)	3,1/4,3 (3,7)	5,13 ($p \geq 0,05$)
Три- глицериды	1,1/2,5 (1,6)	1,1/2,4 (1,6)	0,00 ($p \geq 0,05$)	2,1/1,1 (1,8)	1,2/2,6 (2,1)	12,82 ($p < 0,05$)	1,1/2,4 (1,6)	1,1/2,3 (1,4)	0,14 ($p \geq 0,05$)	1,1/2,5 (1,8)	0,9/2,1 (1,6)	11,11 ($p \geq 0,05$)
Калий	5,1/6,4 (5,8)	4,7/6,4 (5,6)	3,45 ($p \geq 0,05$)	6,4/4,9 (5,5)	5,3/6,6 (5,7)	3,64 ($p < 0,01$)	4,8/6,3 (5,5)	5,1/5,9 (5,4)	1,82 ($p \geq 0,05$)	4,9/6,4 (5,6)	4,6/5,9 (5,2)	7,14 ($p < 0,01$)

Таблица 5.4

Сравнительные данные изменения ключевых для возможного развития тромбоэмболических осложнений лабораторных показателей у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе между группами после операции (объяснение в тексте)

		1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1 группа	АПТВ, сек		6,7 (↓ на 8,39%) p≤0,001	3,9 (↓ на 5,06%) p≤0,001	0,9 (↓ на 1,21%) p≤0,05
	Тромбоциты, 10 ⁹ /л		31,9 (↑ на 8,44%) p≤0,01	18,2 (↑ на 4,65%) p≤0,01	2,3 (↑ на 0,56%) p≥0,05
	Общий холестерин, ммоль/л		0,4 (↓ на 4,76%) p≤0,01	0,01 p≥0,05	0,2 (↑ на 2,56%) p≥0,05
	Триглицериды, ммоль/л		0,3 (↓ на 8,57%) p≤0,05	0,08 p≥0,05	0,1 (↑ на 3,23%) p≥0,05
	Калий, ммоль/л		0,2 (↓ на 1,75%) p≥0,05	0,1 (↑ на 0,90%) p≥0,05	0,4 (↑ на 3,70%) p≤0,01
2 группа	АПТВ, сек	6,7 (↑ на 8,39%) p≤0,01		2,8 (↑ на 3,34%) p≤0,01	5,8 (↑ на 7,18%) p≤0,01
	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	31,9 (↓ на 8,44%) p≤0,01		13,7 (↓ на 3,81%) p≥0,05	29,6 (↓ на 7,88%) p≤0,01
	Общий холестерин, ммоль/л	0,4 (↑ на 4,76%) p≤0,01		0,4 (↑ на 4,76%) p≤0,01	0,6 (↑ на 7,32%) p≤0,01
	Триглицериды, ммоль/л	0,3 (↑ на 8,57%) p≤0,05		0,3 (↑ на 8,57%) p≤0,01	0,4 (↑ на 11,76%) p≤0,01
	Калий, ммоль/л	0,2 (↑ на 1,75%) p≤0,01		0,3 (↑ на 2,65%) p≤0,01	0,6 (↑ на 5,45%) p≤0,01
3 группа	АПТВ, сек	3,9 (↑ на 5,06%) p≤0,01	2,8 (↓ на 3,34%) p≤0,01		3,0 (↑ на 3,85%) p≤0,01
	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	18,2 (↓ на 4,65%) p≤0,01	13,7 (↑ на 3,81%) p≥0,05		15,9 (↓ на 4,08%) p≥0,05
	Общий холестерин, ммоль/л	0,01 p≥0,05	0,4 (↓ на 4,76%) p≤0,01		0,2 (↑ на 2,56%) p≥0,05
	Триглицериды, ммоль/л	0,08 p≥0,05	0,3 (↓ на 8,57%) p≤0,01		0,1 (↑ на 3,23%) p≥0,05
	Калий, ммоль/л	0,1 (↓ на 0,90%) p≥0,05	0,3 (↓ на 2,65%) p≤0,01		0,3 (↑ на 2,80%) p≤0,01
4 группа	АПТВ, сек	0,9 (↑ на 1,21%) p≤0,01	5,8 (↓ на 7,18%) p≤0,01	3,0 (↓ на 3,85%) p≤0,01	
	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	2,3 (↓ на 0,56%) p≥0,05	29,6 (↑ на 7,88%) p≤0,01	15,9 (↑ на 4,08%) p≥0,05	
	Общий холестерин, ммоль/л	0,2 (↓ на 2,56%) p≥0,05	0,6 (↓ на 7,32%) p≤0,01	0,2 (↓ на 2,56%) p≥0,05	
	Триглицериды, ммоль/л	0,1 (↓ на 3,23%) p≥0,05	0,4 (↓ на 11,76%) p≤0,01	0,1 (↓ на 3,23%) p≥0,05	
	Калий, ммоль/л	0,4 (↓ на 3,70%) p≤0,01	0,6 (↓ на 5,45%) p≤0,01	0,3 (↓ на 2,80%) p≤0,01	

Оценка полученных послеоперационных результатов во всех группах исследования проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значение F-критерия Фишера составило 88,71, уровень значимости при этом составлял $p < 0,001$. Достоверность отличий оценивалась при помощи апостериорного критерия Тьюки. 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 $35,7 \cdot 10^9/\text{л}$ 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 (рис. 5.19). Такие изменения всех перечисленных выше показателей связаны с патологическим эффектом гепарина, проявляющемся в прямом антикоагулянтном воздействии на факторы свертывания крови системы гемостаза, что отражается в показателях АПТВ, а также угнетением липопротеинлипазы сосудистой стенки, выражающемся в чрезмерном накоплении свободных жирных кислот крови.

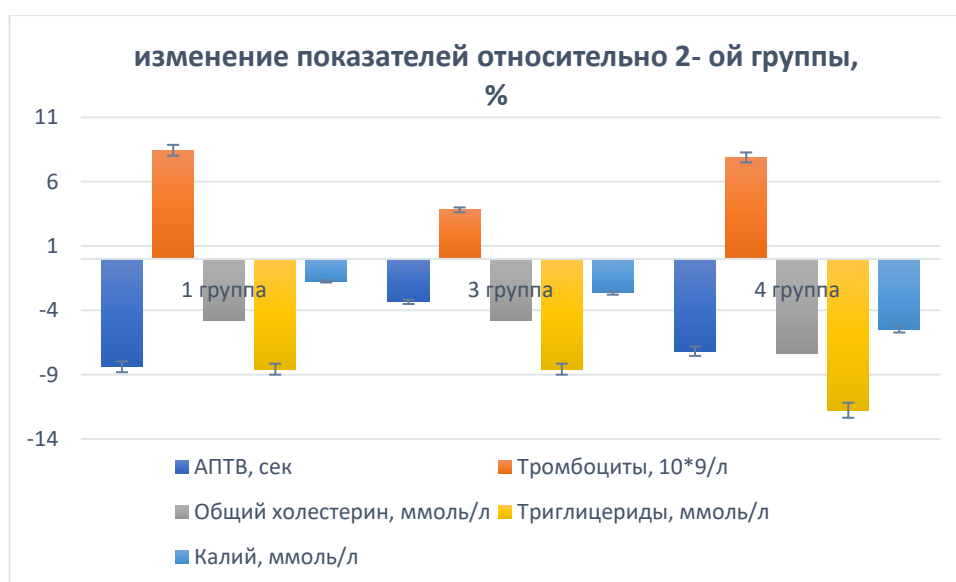


Рисунок 5.19. Показатели изменений лабораторных данных в трех группах относительно 2-й группы (%)

В 4-й группе исследования отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня калия (в среднем на 0,43 ммоль/л или на 3,98%) по сравнению с показателями K^+ в остальных группах; увеличение АПТВ по сравнению с 1-й группой (рис. 5.20). Также в 4-й группе отмечается отсутствие достоверной разницы ($p \geq 0,05$) между 1-й и 3-й группами по уровню тромбоцитов, общему холестерину и триглицеридам, что связано с отсутствием влияния низкомолекулярных гепаринов на альдостерон и, как следствие, на повышение уровня калия. Кроме того, при использовании клексана не формируются иммунные комплексы с тромбоцитами и, как следствие, не отмечается тромбоцитопении.

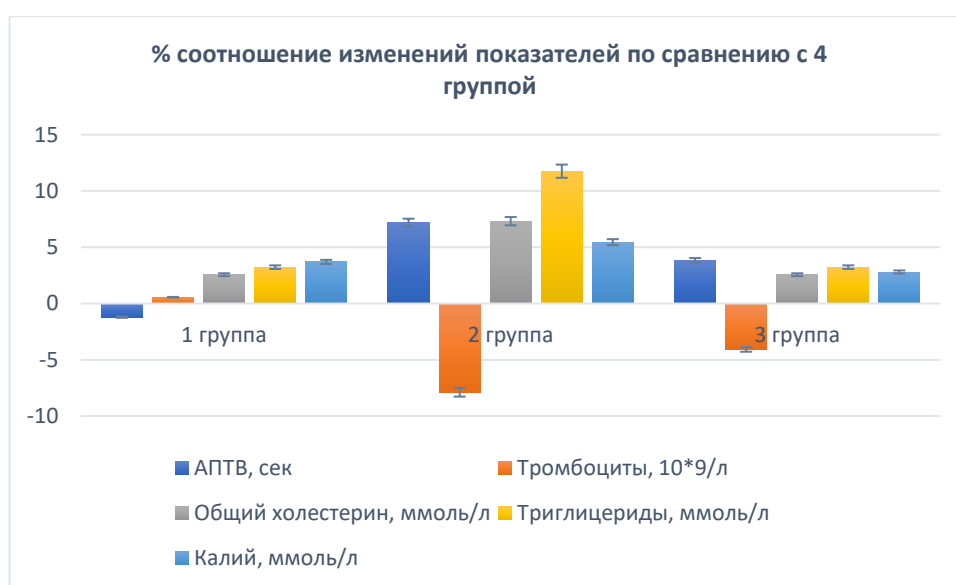


Рисунок 5.20. Показатели изменений лабораторных данных в трех группах относительно 4-й группы (%)

На завершающем этапе исследования данного раздела, посвященного особенностям антикоагулянтной терапии пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в периоперационном периоде, был проведен анализ осложнений при применении различных схем тромбопрофилактики (рис. 5.21).



Рисунок 5.21. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии в группах исследования

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости изменения антикоагулянтной терапии пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, с НФГ на НМГ при поступлении в стационар с целью ортопедического оперативного вмешательства. При применении схемы с клексаном по 0,4 мг в сутки в междиализные дни, а также при выполнении самой процедуры гемодиализа с клексаном 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 НФ-гепарина в сравнении с эноксапаринном у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, составляет 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 0,347 (ДИ 95% 0,039 до 3,111), отношение шансов 0,319 (ДИ 95% от 0,031 до 3,302).

5.4. Периоперационные особенности оценки волемического статуса пациентов, получающих хронический гемодиализ

Оценка уровня гидратации, или так называемого «сухого веса» пациента, находящегося на хроническом гемодиализе, является краеугольным камнем, определяющим риск развития сердечно-сосудистых осложнений (Бовкун И.В., Румянцев А.Ш., 2006; Wizemann V. et al., 2009). Понятие «сухого веса» подразумевает под собой наименьшую массу тела, при которой у гемодиализного больного нет проявлений интра- или постдиализной гипотензии, возникающей по статистике у 20–50% пациентов (Шишкин А.Н., Федорова Ю.Ю., 2012; Daugirdas J.T. et al., 2001). Как правило, для достижения эуволемии («сухого веса») перед оперативным вмешательством пациентам проводят процедуру гемодиализа накануне операции (не более суток) (Renew J.R., Pai S.L., 2014).

Хроническая перегрузка жидкостью у пациентов, получающих гемодиализ, может приводить также к гипертензии, отеку легких, обострению сердечной недостаточности, что в совокупности значительно увеличивает риск периоперационной летальности (Wizemann V. et al., 2009).

В таблице 5.5 перечислены основные симптомы перегрузки и недостаточности жидкости у больных, находящихся на хроническом гемодиализе.

Таблица 5.5

Основные симптомы гипер- и гипогидратации пациентов, длительное время получающих гемодиализ

Гипергидратация	Гипогидратация
• увеличение массы тела • артериальная гипертензия • отеки (верхние и нижние конечности) • тахикардия • одышка (диспноэ) • головные боли	• снижение массы тела • гипотензия • головокружение • тошнота и рвота • неустойчивость походки • апатия • синкопальные состояния

Степень гидратации можно измерить по следующим параметрам: совокупность изменений электролитов, уровень бикарбоната, гематокрита в анализах крови, показатели эхокардиографического исследования (левопредсердного индекса – LAVi, толщины нижней полой вены, конечного диастолического объема, фракции выброса) (Di Gioia M.C. et al., 2017), а также биоимпендансометрии, выражающейся в определении внутри- и внеклеточной жидкости, индексе гидратации. Первые два исследования являются субъективными методами, в то время как биоимпенданс — объективным методом оценки волемического статуса больного. Однако одного исследования биоимпенданса недостаточно для того, чтобы не только оценить степень гидратации гемодиализного больного перед ортопедической операцией, но и определить возможный объем инфузионной терапии, а также риски развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде.

LAVi (left atrial volume index) – показатель отношения объема левого предсердия к толщине его стенки, измеряемый в мл/м². Соответственно, увеличение данного индекса напрямую коррелирует со степенью гидратации организма. По толщине стенок нижней полой вены также можно определить

волемическую нагрузку на организм больного, а конечный диастолический объем, рассчитываемый при ЭХО-КГ, а также фракция выброса являются маркерами гипергидратации пациента, находящегося на хроническом гемодиализе (Kim S.J. et al., 2011).

Таким образом, в наше исследование особенностей волемического статуса пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе были включены все три описанных выше параметра гидратации организма для оценки эффективности процедуры гемодиализа накануне операции и выявления частоты сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гипо- или гипергидратацией.

5.4.1. Влияние различных схем оценки волемического статуса на развитие периоперационных осложнений

В данной части диссертационного исследования участвовал 41 пациент с терминальной стадией ХБП: 17 (41,4%) больных составили первую группу, 24 (58,6%) — вторую.

Отличие между группами заключалось в применении дополнительных (в контрольной группе исследования) инструментальных методов оценки степени гидратации пациентов, получающих хронический гемодиализ.

Средние значения результатов лабораторных и инструментальных методов исследования представлены в таблице 5.6.

Основной задачей при интерпретации полученных данных являлось оценить необходимость проведения дополнительных исследований степени гидратации организма больного, находящегося на ЗПТ, таких как ЭХО-КГ и биоимпедансометрия, накануне оперативного вмешательства после выполнения хронического гемодиализа.

Таблица 5.6

Лабораторные и инструментальные показатели, отражающие волемический статус пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

Показатель	Число пациентов, N	Среднее значение (стандартное отклонение) / количество пациентов, %
Группа:		
1	41	17 (41,5%)
2		24 (58,5%)
Ht, %	41	0,29 (SD - 0,02)
МНО	41	1,17 (SD - 0,20)
Креатинин	41	692 (SD - 147)
Мочевина	41	19,5 (SD - 3,2)
Калий	41	5,2 (SD - 0,6)
Магний	24	3,4 (SD - 0,84)
Бикорбанат	24	24,9 (SD - 2,3)
Вi (Гидратация)	24	1,7 (SD - 1,0)
Вi (Внеклеточная жидкость)	24	14,7 (SD - 2,6)
Вi (Внутриклеточная жидкость)	24	21,0 (SD - 2,4)
LAVi	24	35,4 (SD-5,7)
Толщина нижней полой вены	24	12,7 (SD-1,5)
Конечно-диастолический объем	24	49,7 (SD - 1,6)
Объем левого предсердия	24	71,3 (SD - 10,9)
% изменения до и после диализа веса тела	41	2,0 (SD - 0,4)
Осложнения:		
Да	41	10 (24%)
Нет		31 (76%)

Для решения этой задачи были проанализированы сердечно-сосудистые осложнения у 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 при $p < 0,05$. 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 уровнем бикарбоната 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 значимой разницы получено не было (табл. 5.7).

Таблица 5.7

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
Вi (Гидратация)	6	3,3 (0,3)	18	1,2 (0,4)	P<0,001
Вi (Внеклеточная жидкость)	6	18,3 (1,6)	18	13,5 (1,6)	P<0,001
Вi (Внутриклеточная жидкость)	6	21,1 (2,6)	18	21,0 (2,4)	P>0,05
LAV	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

Также был проведен поиск взаимосвязей между всеми показателями пациентов обеих групп. В таблице 5.8 выделены значимые корреляции с коэффициентом, большим 0,5 по абсолютной величине. Положительные корреляции говорят о том, что большие значения одного показателя соответствуют большим значениям второго, меньшие — меньшим. Если коэффициент

отрицательный, то большим значениям одного показателя соответствовали меньшие значения второго и наоборот. Все значения p в этих случаях были меньше 0,05.

Таблица 5.8

Корреляционные связи между всеми параметрами

	LAI V	НПВ	КДО	ОЛП	Гидр атац ия	Внек лето чная	Внут рик л сточ ная	Нт	МНО	Креа тини н	Моче вина	Кали й	Магни й	Бикар бонат
LAI V	1,000	-,169	-,099	,010	,622	,547	-,109	,150	,198	,070	,132	,516	,490	-,616
НПВ	-,169	1,000	,110	,108	-,186	-,437	-,009	-,056	,047	-,381	,160	-,022	-,026	,194
КДО	-,099	,110	1,000	,021	-,298	-,002	,125	,482	-,025	-,198	,447	,057	-,051	-,118
ОЛП	,010	,108	,021	1,000	-,022	,020	-,188	-,198	-,104	-,210	-,044	,247	,054	-,129
Гидр атац ия	,622	-,186	-,298	-,022	1,000	,705	-,029	-,216	,048	,046	-,022	,446	,513	-,390
Внек лето чная	,547	-,437	-,002	,020	,705	1,000	-,091	,119	,191	,014	,066	,565	,488	-,402
Внут рик л сточ ная	-,109	-,009	,125	-,188	-,029	-,091	1,000	,198	,037	-,070	,257	,053	,037	-,096
Нт	,150	-,056	,482	-,198	-,216	,119	,198	1,000	,091	,136	,370	,440	,092	-,159
МНО	,198	,047	-,025	-,104	,048	,191	,037	,091	1,000	-,546	,254	-,120	,124	-,140
Креа тини н	,070	-,381	-,198	-,210	,046	,014	-,070	,136	-,546	1,000	-,270	-,004	-,053	,149
Моче вина	,132	,160	,447	-,044	-,022	,066	,257	,370	,254	-,270	1,000	,156	-,168	,047
Кали й	,516	-,022	,057	,247	,446	,565	,053	,440	-,120	-,004	,156	1,000	,565	-,474
Магни й	,490	-,026	-,051	,054	,513	,488	,037	,092	,124	-,053	-,168	,565	1,000	-,625
Бикар бонат	-,616	,194	-,118	-,129	-,390	-,402	-,096	-,159	-,140	,149	,047	-,474	-,625	1,000

Красным выделены статистически значимые корреляционные коэффициенты по критерию Спирмена.

Таким образом, из таблицы следует, что чем больше гидратация, тем больше внеклеточной жидкости, и наоборот, чем меньше гидратация, тем меньше внеклеточной жидкости (коэффициент Спирмена $r_s = 0,7$; $p < 0,05$). Также наиболее

показательной являлась прямая корреляция ($r_s = 0,622$) между уровнем левопредсердного индекса и степенью гипергидратации по результатам биоимпедансометрии (рис. 5.22).

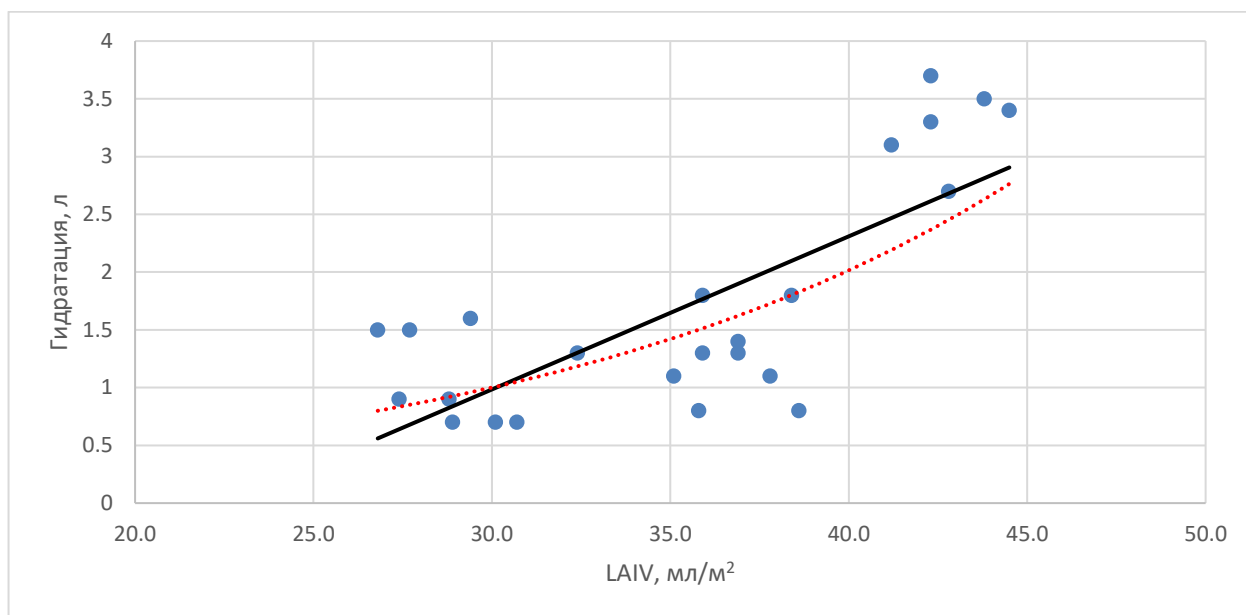


Рисунок 5.22. Прямая взаимосвязь между уровнем LAVi (левопредсердного индекса) и степенью гипергидратации (коэффициент корреляции Пирсона $r^{xy} = 0,622$, $p < 0,05$)

При более детальном анализе осложнений внутри каждой из групп пациентов было установлено, что в основной группе сердечно-сосудистые осложнения были у 4 больных как с повышенным уровнем калия, так и с его нормальными значениями. Таким образом, нельзя утверждать, что только гиперкалиемия может приводить к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений.

Во второй группе из 24 больных было обнаружено 6 осложнений у пациентов не только с повышенным уровнем калия, но и увеличенным индексом LAVi, повышенной степенью общей гидратации, повышенным уровнем внеклеточной жидкости (на биоимпедансометрии) и сниженным бикарбонатом.

В обеих группах исследования относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с повышенным калием составил 3,0 (95% ДИ 0,344–18,456), отношение шансов 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 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 уровень бикарбоната. Кроме того, необходимо выполнять биоимпедансометрию больного, находящегося на хроническом гемодиализе, для оценки степени гидратации, а также эхокардиографию (с подсчетом левопредсердного индекса LAVi). Относительный риск развития осложнений у больных с недооценкой указанных факторов, согласно полученным данным, повышается в 3,2 раза (95% ДИ 0,99–10,95; $p \leq 0,05$), OR=3,4 (95% ДИ 0,319–14,812).

5.5. Резюме.

В заключении части исследований, касавшихся оценки периоперационных лабораторных и инструментальных показателей состояния гомеостаза организма больных с терминальной ХБП, необходимо отметить, что данный раздел диссертационной работы являлся одним из самых сложных, в связи с отсутствием не только в нашей стране, но и в мировой литературе единых стандартов ведения пациентов ортопедического профиля, находящихся на хроническом гемодиализе. Прежде всего, необходимо ориентироваться на изменения системы гомеостаза больного, а при наличии ее нарушений, проводить комплексную коррекцию в предоперационном периоде. Двумя основными проблемами, определяющими особенности ведения пациентов с терминальной стадией ХБП, являются проявления нарушений в свертывающей системе крови и процессах кроветворения,

обуславливающих тяжесть хронической анемии, а также перегрузка организма вне- и внутриклеточной жидкостью и гипергидратация, увеличивающая риск сердечно-сосудистых осложнений. На объем интраоперационной кровопотери влияют лабораторные показатели снижения уровня гематокрита до 30% и менее, дисфункция тромбоцитов при их нормальном количестве, а также дисбаланс факторов в свертывающей системе крови. В связи с этим, алгоритмы, предложенные в научной работе, направлены на активацию данных факторов системы гемостаза, а также нормализацию функции тромбоцитов. Одним из самых дискуссионных вопросов, относящихся к проблемам периоперационного периода, является профилактика тромбоэмболических осложнений. С одной стороны, пациенты, находящиеся на ЗПТ, постоянно получают гепарин во время процедуры гемодиализа, что должно снижать риск тромбоэмболии. С другой стороны, увеличенная частота проявлений генерализованного атеросклероза, артериальной гипертензии и метастатической внутрисосудистой кальцификации, приводят к увеличению не только периферических тромбозов нижних конечностей, но и тромбозов артериовенозных фистул. В связи с этим, при проведении ортопедических оперативных вмешательств, мы применяли различные схемы тромбопрофилактики с использованием как гепарина, так и низкомолекулярных гепаринов не только во время процедуры гемодиализа, но и в междиализные дни. Наибольшую эффективность продемонстрировала методика, при которой использовались низкомолекулярные гепарины в стандартных для данной популяции больных дозировках.

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ВИТАМИНА D₃ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ НА КРЫСАХ)

6.1. Исследования системного и местного применения метаболитов витамина D в экспериментальных моделях на животных

В современных отечественных и зарубежных исследованиях за последние 10–15 лет усилился научный интерес к практическому применению метаболитов витамина D, в частности активной его формы – 1,25-дигидроксивитамина D. В основном эти исследования касаются системной терапии витамином D₃ во время разных этапов периоперационного периода или после переломов костей, а также при дегенеративно-дистрофических заболеваниях (Дулаев А.К. с соавт., 2018; Maier G.S. et al., 2016; Morrison R.J.M. et al., 2017). Однако в последнее время увеличилось число публикаций, посвященных местному применению витамина D₃, особенно в экспериментальных моделях на животных. Гиповитаминоз и дефицит витамина D имеют клинические проявления при нарушении костного метаболизма, приводящего к развитию остеопороза, остеопении, остеомалации и другим патологическим процессам, связанным с ремоделированием костной ткани.

В экспериментальном исследовании на овариэктомированных крысах S. Li с соавторами (2016) установили, что алиментарный дефицит витамина D усиливает эрозию хряща, тогда как диета, обогащенная 1,25(OH)₂D₃ оказывает хондропротективный эффект при остеоартрите, развивающемся на фоне овариэктомии. В лабораторном исследовании на модели ХБП у крыс, проведенном в 2016 г. W. Liu с соавторами, было описано замедленное восстановление дефектов костей: отмечалось снижение костной плотности, степени регенерации губчатой кости, увеличение количества остеобластов и остеокластов, а также более продолжительное по времени созревание коллагена.

В другом экспериментальном исследовании Н. Zoua с соавторами (2013), также на лабораторной модели ХБП у крыс линии Wistar, отмечалась худшая остеоинтеграция титановых имплантатов на ранних сроках после имплантации (через 2 недели) у животных с ХБП по сравнению с контрольной группой без ХБП.

Отдельный интерес вызывают исследовательские работы на животных, посвященные эффектам системного применения метаболитов витамина D в экспериментальных моделях имплантации. Так, J. Kelly с соавторами (2009) сообщают о худшей стабильности имплантатов, установленных в бедренную кость крысам Wistar с дефицитом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ по сравнению с интактными животными. В аналогичном исследовании G. Dvorak с соавторами (2012) отмечают снижение площади контакта кость-имплантат у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с интактной контрольной группой, а также по сравнению с животными, которым проводили коррекцию дефицита витамина D. Примечательно, что не было найдено значимых отличий в изменении таких параметров, как площадь поверхности кость-имплантат в губчатом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с контрольной группой. Различный ответ компактного и губчатого вещества на системное влияние $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ был ранее отмечен в работе D.D. Bikle с соавторами (1990). Исследователи доказали снижение темпов созревания и минерализации костной ткани в области диафизов костей при воздействии $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, тогда как в области эпифизов костей, богатой губчатым веществом, наблюдалось снижение остеорезорбции и накопление хорошо минерализованной костной ткани.

При моделировании глубокой перипротезной околосуставной инфекции у крыс V. Hegde с соавторами (2017) установили, что дефицит $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ обуславливает более тяжелое течение заболевания, выражающееся в увеличении бактериального обсеменения и инфильтрации нейтрофилов. Авторы установили, что негативное влияние гиповитаминоза может быть обратимо при активном лечении дефицита кальцитриола в предоперационном периоде. Таким образом, дефицит витамина D₃ может быть важным модифицируемым фактором риска перипротезной инфекции у пациентов, подвергающихся артропластике.

Множество научно-исследовательских работ, посвященных различным эффектам терапии витамином D, выполнено в челюстно-лицевой хирургии и ортодонтии. В 2012 году группа ученых под руководством Н.Н. Hong изучали влияние перорального приема комбинации витамина D и кальция на устойчивость имплантата в зубных альвеолах через 3 месяца после экстракции зуба у собак. Авторы установили, что системное введение комбинации кальция и холекальциферола может ускорять регенерацию костной ткани благодаря увеличению количества новообразованной костной ткани и повышению плотности кости.

В результате проведенного литературного поиска были также отобраны научные работы, касавшиеся изучения влияния системного применения метаболитов витамина D при имплантации на фоне экспериментальных моделей заболеваний, ассоциированных с высокими рисками ортопедических осложнений.

C. Zhou с соавторами (2012) в проведенном эксперименте доказали, что пероральный прием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ улучшает стабильность костного титанового имплантата у крыс с экспериментально моделированным остеопорозом по сравнению с животными, не получавшими $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Авторы описывали повышение плотности костной ткани, увеличение площади контакта кость-имплант и устойчивость имплантата к механическим нагрузкам на фоне приема $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

В исследовании на экспериментальной модели ХБП у мышей W. Liu с соавторами (2014) отметили увеличение площади контакта кость-имплантат и объема кости вокруг имплантата, а также повышение механической устойчивости имплантата у животных с экспериментальной ХБП, получавшими кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), по сравнению с животными с ХБП, получавшими плацебо. Немаловажно, что перечисленные показатели у животных с ХБП, получавшими витамин D, достоверно не отличались от таковых у животных без ХБП, не получавших $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

В 2013 году Y.Y. Wu с соавторами изучали влияние терапии комбинацией витамина D₃ с инсулином и монотерапии этими препаратами по отдельности на

стабильность зубного имплантата у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа. У крыс с сахарным диабетом 1-го типа при монотерапии витамином D₃ были получены лучший контакт кость-имплантат и значимая устойчивость имплантата к механическим нагрузкам при тесте на излом (mechanical push out test) по сравнению с группой диабетических крыс без лечения. Однако при терапии комбинацией витамином D₃ и инсулином были получены наилучшие результаты по обоим указанным выше параметрам. Изучая молекулярные механизмы влияния 1,25(OH)₂D₃ на метаболизм костной ткани, Y. Xiong с соавторами (2017) установили, что влияние 1,25(OH)₂D₃ на гомеостаз глюкозы и формирование костной ткани опосредовано Forkhead transcription factor-1 (FTF-1). Ученые отметили, что стабильность имплантата у FTF-1-дефицитных мышей с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа практически не отличалась от таковой у интактных экспериментальных животных. Авторы предполагают, что системное назначение 1,25(OH)₂D₃ и местное применение ингибиторов FTF-1 может быть перспективным способом усиления остеоинтеграции имплантатов.

Тем не менее, встречаются научные исследования, свидетельствующие об отсутствии положительного влияния метаболитов витамина D на отдаленную выживаемость имплантата в экспериментах *in vivo*. Например, Y. Nakamura с соавторами (2008) провели исследование, в котором доказали, что монотерапия алендронатом или кальцитриолом не влияет на прочность имплантата в костях у овариоэктомированных крыс. Однако применение терапии в комбинации алендроната и кальцитриола, начавшееся до операции, значительно улучшает стабильность имплантатов. A. Akhavan с соавторами (2012) выявили отсутствие статистически значимого влияния витамина D₃ при пероральном применении в течение недели после установки металлического имплантата в большеберцовую кость у крыс на площадь контакта кость-имплантат в сроки от 3 до 6 недель после операции.

Согласно исследованию S.P. Pimentel с соавторами (2016), пероральный прием комплекса минеральных веществ (кальций, магний, цинк) и витамина D₃ в течение 30 дней после установки имплантата в большеберцовую кость у крыс

Wistar не влияет на механическую прочность металлоконструкции, а также на площадь контакта кость-имплантат и объем формирования новообразованной кости.

Таким образом, анализируя современные научные данные, нельзя сделать однозначные выводы об эффекте только системной терапии витамином D на процессы метаболизма и репарации костной ткани, а также остеоинтеграции в имплантат. В то же время, в настоящее время в литературе представлены скудные сведения относительно местного применения метаболитов витамина D при имплантации.

Из всех доступных в электронных базах данных литературных источников, посвященной данной проблеме, удалось составить сводную таблицу 6.1, представленную ниже.

Особого внимания заслуживают работы, посвященные исследованиям местного влияния метаболитов витамина D на восстановление костных дефектов. Так, S.J. Yoon с соавторами (2007) в экспериментальном исследовании на кроликах обнаружили практически полное анатомическое восполнение костного дефекта диафиза бедренной кости через 20 недель после заполнения дефекта специальными матрицами-шайбами, изготовленными из PLGA-кальцитриола (polylactidecoglycolide-calcitriol) в сочетании с мезенхимными стволовыми клетками. Следует отметить, что ученые получили наилучшие результаты лечения при использовании шайб из PLGA, заполненных только кальцитриолом, по сравнению с шайбами из PLGA, заполненных только мезенхимными стволовыми клетками. В другом экспериментальном исследовании H. Liu с соавторами (2015) на крысах Wistar установили, что заполнение костных дефектов нижней челюсти коллагеновой мембраной, несущей кальцитриол, увеличивает объем новообразованной костной ткани, усиливает минерализацию и активирует созревание коллагеновых структур. H.H. Hong с соавторами (2015) в своем экспериментальном исследовании на собаках удалось доказать положительный эффект, оказываемый как при системном, так и при местном введении витамина D₃ на регенерацию костной ткани верхней и нижней челюсти. Однако влияние

системного введения витамина D₃ оказалось статистически более значимым по сравнению с местным. В то же время, A. Fugl с соавторами (2015) отрицают влияние однократного местного введения кальцитриола на уровень образования или резорбции костной ткани при моделировании дефекта верхней и нижней челюсти у крыс. Исследователи также отмечают, что у животных при витамин D-дефицитной диете в процессе местного введения кальцитриола регенерация происходила более активно по сравнению с контрольной группой, получавшей витамин D. Однако различий между группами животных с дефицитом витамина D при местном введении кальцитриола или при его отсутствии, не наблюдалось.

Таблица 6.1

Исследования влияния местного применения метаболитов витамина D на экспериментальных моделях патологических процессов, связанных с опорно-двигательным аппаратом

Авторы статьи	Год	Эксперт. животное	Модель патологического процесса	Основные находки
Kelly et al.	2008	Крыса	Имплантация (бедренная кость)	Худшая стабильность имплантатов у крыс с дефицитом 1,25(OH) ₂ D ₃
Nakamura et al.	2008	Крыса	Имплантация (бедренная кость)	Отсутствие влияния монотерапии кальцитриолом на устойчивость костного имплантата у овариоэктомизированных крыс. Терапия комбинацией алендроната и кальцитриола, начатая до операции, значительно улучшает стабильность имплантатов
Akhavan et al.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Отсутствие влияния недельной терапии витамином D ₃ на площадь контакт кость-имплантат в срок через 3 и 6 недель после операции
Dvorak et al.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Снижение площади контакта кость-имплантат в корковом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с интактным контролем или по сравнению с животными с корригированным дефицитом витамина D. Отсутствие различий в площади кость-имплантат в губчатом веществе у крыс с дефицитом витамина D по сравнению с контролем.

Hong et al.	2012	Собака	Имплантация (зубная альвеола)	Комбинация кальция и холекальциферола ускоряет регенерацию костной ткани благодаря увеличению количества новообразованной костной ткани и повышению плотности костной ткани.
Zhou et al.	2012	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Улучшение стабильности костного имплантата у крыс с экспериментальным остеопорозом при приеме $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ по сравнению с животными, не получавшими $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
Wu et al.	2013	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	У крыс с сахарным диабетом 1 типа при монотерапии витамином D_3 достигается лучший контакт кость-имплантат и значимая устойчивость имплантата к механическим нагрузкам (mechanical push out test) по сравнению с группой диабетических крыс без лечения, однако именно терапия комбинацией витамина D_3 и инсулина позволяет получить наилучший результат по указанным показателям
Liu et al.	2014	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	Увеличение площади контакта кость-имплантат и объема кости вокруг имплантата, а также повышение механической устойчивости имплантата у животных с экспериментальной ХБП, получавшими препарат $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, по сравнению с животными с ХБП, получавшими плацебо
Vieira et al.	2016	Крыса	Имплантация (большеберцовая кость)	Отсутствие влияние приема комплекса минеральных веществ и витамина D_3 в течение 30 дней после установки имплантата на механическую устойчивость протеза, площадь контакта кость-имплантат и объем новообразованной кости
Hegde et al.	2017	Крыса	Перипротезная инфекция коленного сустава	Увеличение бактериального обсеменения и инфильтрации нейтрофилов при дефиците D_3

Xiong et al.	2017	Мышь	Имплантация (бедренная кость)	Влияние 1,25(OH) ₂ D ₃ на гомеостаз глюкозы и формирование костной ткани опосредовано Forkhead transcription factor 1 (FoxO1). Системное назначение 1,25(OH) ₂ D ₃ и местное назначение ингибиторов FoxO1 может быть перспективным способом усиления интеграции имплантатов
Lidor et al.	1987	Петух	Рахит (диета с дефицитом витамина Д)	Регресс рахитических изменений при применении 24,25(OH) ₂ D ₃ в высоких дозах. Использование низких доз 24,25(OH) ₂ D ₃ или 1,25(OH) ₂ D ₃ не позволяет достичь указанного эффекта
Lidor et al.	1990	Петух	Перелом средней части большеберцовой кости	Улучшение заживления перелома, стимуляция образования костной мозоли и повышение активность щелочной фосфатазы в первые 7 дней после повреждения при применении 24,25(OH) ₂ D ₃ . Снижение прочности костной мозоли и захвата кальция костью при использовании 1,25(OH) ₂ D ₃ .
Takano-Yamamoto et al.	1992	Крыса	Ортодонтическое перемещение зубов	Дозозависимое увеличение количества остеокластов, потенцирующее влияние механического стимула на резорбцию костной ткани, при однократном введении 1,25(OH) ₂ D ₃ в подслизистый слой неба
Kawakami et Takano-Yamamoto	2004	Крыса	Ортодонтическое перемещение зубов	Активация формирования костной ткани зубной альвеолы (увеличение уровня аппозиции минералов в сочетании с увеличением количества остеобластов) при повторных инъекциях 1,25(OH) ₂ D ₃ в подслизистый слой в области бифуркации корня зуба
Yoon et al.	2007	Кролик	Дефект (диафиз бедренной кости)	Почти полное восстановление дефекта через 20 недель после заполнения дефекта шайбами, изготовленными из Calcitriol (1,25(OH) ₂ D ₃)-loaded porous poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA), в сочетании с мезенхимными стволовыми клетками. Использование шайб из PLGA, заполненных только кальцитриолом, позволяет получить лучшие результаты по сравнению с шайбами из PLGA, заполненных только мезенхимальными стволовыми клетками

Cho et al.	2011	Кролик	Имплантация (большеберцовая кость)	Увеличение площади контакта кость-имплантат при покрытии костных имплантатов раствором PLGA poly(D,L-lactide-co-glycolide) /1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$
Al-Sayagh et al.	2014	Кролик	Ортодонтическое перемещение зубов	Увеличение скорости ортодонтического перемещения зубов и повышение плотности костной ткани альвеолы при многократном введении 1,25(OH) $_2$ D $_3$ в связки периодонта
Liu et al.	2014	Крыса	Дефект (нижняя челюсть)	Увеличение объема костной ткани, активация минерализации и созревания коллагеновых структур при заполнении дефектов коллагеновой мембраной, несущей polydopamine coating absorbed with calcitriol (CAL/DOP/CMgroup)
Naito et al.	2014	Кролик	Имплантация (большеберцовая кость)	Незначимое увеличение стабильности имплантата при покрытии титановых имплантатов 1,25(OH) $_2$ D $_3$.
Fugl et al.	2015	Крыса	Дефект (верхняя и нижняя челюсть)	Отсутствие влияния однократного введения кальцитриола на активность формирования или резорбции костной ткани. Более активная регенерация костной ткани у животных с дефицитом витамина D при местном введении кальцитриола.
Hong et al.	2015	Собака	Дефект (экстракция зуба)	Активация регенерации костной ткани при системном и при местном введении 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$. Более выраженный благоприятный эффект на регенерацию костной ткани при системном введении 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ по сравнению с местным введением
Salomo-Coll et al.	2016	Собака	Имплантация (зубная альвеола)	Снижение потери костной ткани и увеличение площади контакта кость-имплантат при покрытии титановых имплантатов витамином D в срок 12 недель при немедленной установке имплантата после экстракции зуба

Таким образом, из представленных выше данных современной литературы, касающейся системного и локального применения активной формы витамина D $_3$ в экспериментах на лабораторных животных, можно сделать вывод об

эффективности комплексной терапии активными метаболитами витамина D₃, особенно для стимуляции процессов костеобразования и увеличения прочности костной ткани на границе кость-имплант. Однако ни в одном приведенном выше исследовании не обнаружено данных о возможности локального использования 1,25-дигидрокси-витамина D при патологии почек, особенно при терминальной стадии ХБП.

6.2 Общая характеристика групп исследования

Важным параметром, который характеризовал общее состояние животных в процессе последовательного проведения этапов эксперимента, являлась оценка веса крыс в различных группах и подгруппах. В таблице 6.2 представлено распределение средних величин веса животных между 1-й (без ХБП) и 2-й (с наличием ХБП) группами.

Необходимо отметить, что в начале исследования обе большие группы были сопоставимы по всем лабораторным показателям, а также по весу ($p=0,55$). Затем, если оценивать динамику изменений веса крыс во время последующих этапов исследования, достоверность отличий между группами стала появляться с 28-го дня от начала эксперимента, т.е. в первой группе спустя 21 день после операции на подвздошной кости и формирования костного дефекта, а во второй группе спустя только 14 дней после операции по моделированию костного дефекта и через 21 день от начала формирования терминальной почечной недостаточности.

Таблица 6.2

Показатели веса в двух основных группах в течение эксперимента

Без ХБП		ХБП		Р
До начала эксперимента				
Вес, г (М, SD)	313,73 (SD-8,1)	Вес, г (М, SD)	319,7 (SD-12,14)	p>0,05
		Модель ХБП 1 этап	312,6 (SD-11,17)	
		Модель ХБП 2 этап	317,2 (SD-10,12)	
Эксперимент				
Через 7 дней, после выполнения костного дефекта (б/х ан. крови)	322,8 (SD-7,45)	Через 7 дней, после выполнения костного дефекта (б/х ан. крови)	325,7 (SD-13,44)	p>0,05
Через 14 дней, после выполнения костного дефекта (б/х ан. крови)	311,71 (SD-33,75)	Через 14 дней, после выполнения костного дефекта (б/х ан. крови)	310,83 (SD-35,65)	p>0,05
Через 28 дней после выполнения костного дефекта (б/х ан. крови)	315,4 (SD-22,23)	Через 28 дней после выполнения костного дефекта (б/х ан. крови)	291,93 (SD-28,63)	p=0,008
Через 35 дней после выполнения костного дефекта, перед эвтаназией (б/х ан. крови)	343,06 (SD-32,47)	Через 35 дней после выполнения костного дефекта, перед эвтаназией (б/х ан. крови)	317,13 (SD-35,15)	p=0,02

Далее, при более детальном анализе показателей веса крыс внутри каждой из больших двух групп, т.е. по подгруппам (без применения витамина D, с применением витамина D системно, с локальным использованием витамина D) отмечается незначительное снижение средних показателей веса после операции по формированию костного дефекта в 1-й группе во всех подгруппах. Затем вес животных постоянно увеличивался и даже превысил показатели в конце эксперимента с показателями веса в начале (рис. 6.1, 6.2). Во 2-й группе показатели веса снижались до 28-го дня эксперимента, так как крысам данной группы дополнительно было выполнено 2 операции по моделированию терминальной стадии ХБП. При этом отмечена значимая разница в весе животных между группами с наличием ХБП и без ХБП как на 28-й день эксперимента, так и перед заключительным этапом (эвтаназия), $p<0,005$. Статистической достоверности по изменению веса внутри каждой групп между подгруппами не было получено.

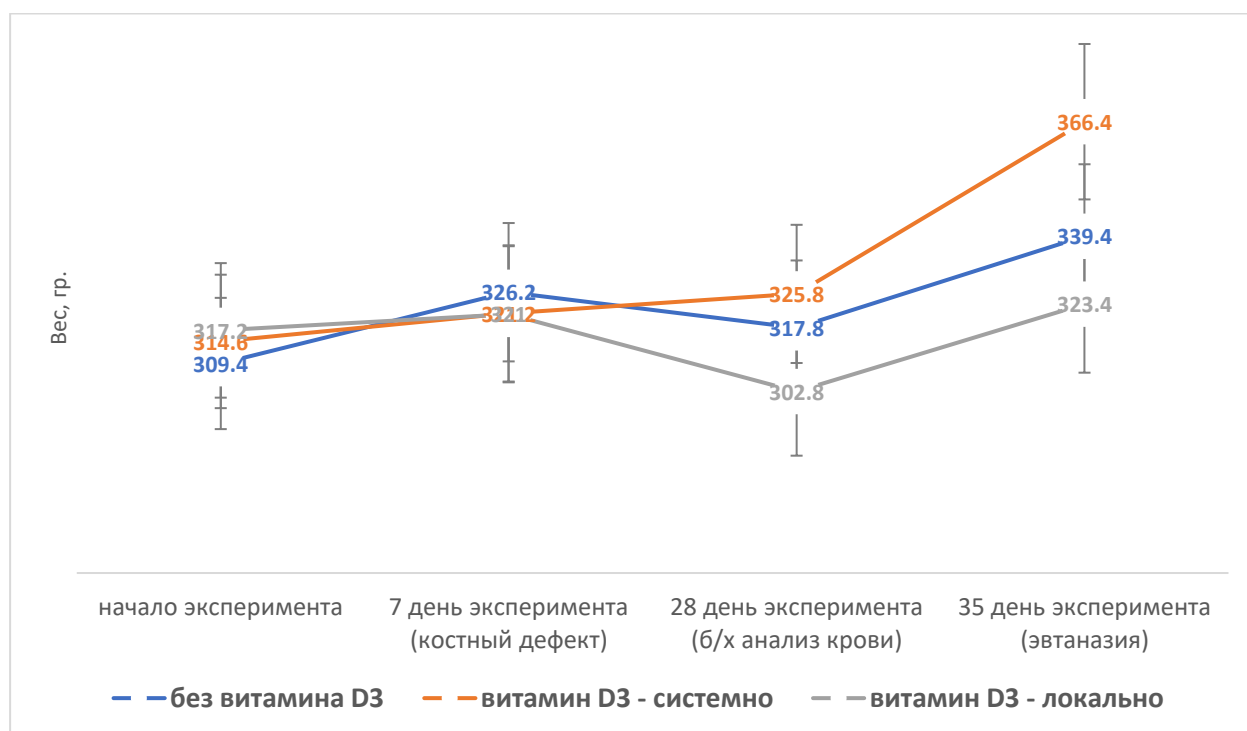


Рисунок 6.1 Динамика изменения веса (г) крыс в группе без ХБП (на 7, 14, 28 и 35 сутки после начала эксперимента)

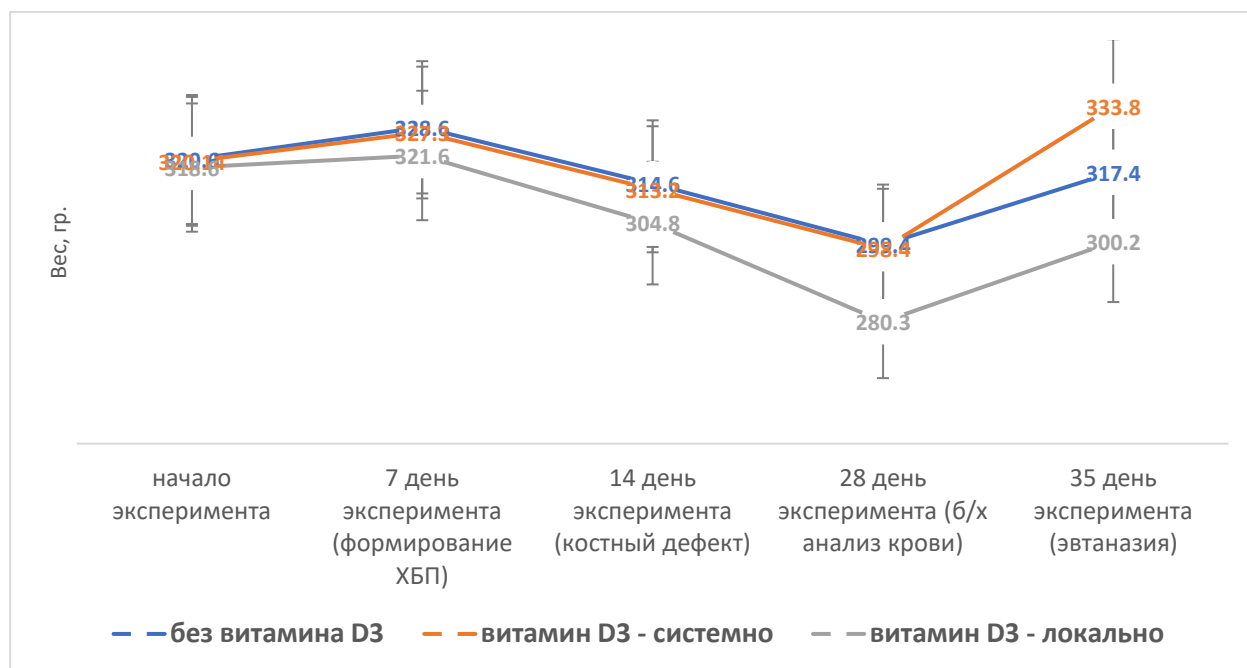


Рисунок 6.2 Динамика изменения веса (г) крыс в группе с моделированной ХБП (на 7, 14, 28 и 35 сутки после начала эксперимента)

Необходимо было также доказать эффективность проведенного моделирования выраженной ХБП у крыс посредством изменений показателей лабораторных и гистоморфометрических данных. Анализ гистологических

результатов будет представлен далее. Основными лабораторными показателями формирования хронической почечной недостаточности являются колебания креатинина и мочевины крови. На рисунках 6.3 и 6.4 представлены изменения данных показателей у крыс в разных группах исследования, а также в зависимости от применявшихся методик стимуляции ремоделирования костной ткани.



Рисунок 6.3 Колебания уровня креатинина в крови крыс с наличием ХБП и без повреждения почек в разные периоды эксперимента



Рисунок 6.4 Колебания уровня мочевины крови крыс в группах с наличием ХБП и без повреждения почек в разные периоды эксперимента

Как видно из представленных графиков, в начале исследования, на первом этапе, показатели креатинина и мочевины не отличались в обеих группах. Затем после формирования хирургическим путем почечной недостаточности уровень

креатинина и мочевины стал резко увеличиваться: средние значения креатинина в группе ХБП: 185,05 (SD – 26,3), мочевины 31,5 (SD – 13,3). К концу эксперимента данные показатели у крыс с ХБП значимо ($p < 0,001$) отличались от показателей интактных животных.

6.3. Результаты биохимических изменений кальций-фосфорного обмена и костно-суставной патологии крыс на разных сроках эксперимента

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. К сожалению, нам не удалось провести полноценную лабораторную диагностику маркеров изменений костного метаболизма в связи с отсутствием по экономическим причинам реактивов для анализа изменений таких показателей крови крыс, как остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы. В таблице 6.3 представлены средние значения показателей кальция, фосфора, ПТГ и витамина D_3 в разных подгруппах.

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 уровня 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.

Таблица 6.3

Показатели кальций-фосфорного обмена лабораторных крыс
в разных подгруппах исследования

Подгруппа / параметр	Без ХБП	ХБП	p
	Са (кальций)		
А (контроль)	2,07 (SD - 0,28)	2,12 (SD - 0,21)	p=0,29
В (вит D системно)	2,45 (SD - 0,47)	2,3 (SD - 0,36)	p=0,12
С (вит D локально)	2,04 (SD - 0,34)	2,17 (SD - 0,27)	p=0,93
Значение p	P _{A-B} < 0,05 ; P _{A-C} >0,05; P _{B-C} < 0,05	P _{A-B} < 0,05 ; P _{A-C} >0,05; P _{B-C} ≤ 0,05	
	Р (фосфор)		
А (контроль)	2,5 (SD - 1,79)	3,21 (SD - 2,07)	p=0,12
В (вит D системно)	2,76 (SD - 1,76)	4,3 (SD - 2,4)	p=0,009
С (вит D локально)	2,78 (SD - 1,97)	3,5 (SD - 2,29)	p=0,12
Значение p	P _{A-B} >0,05; P _{A-C} = 0,05 ; P _{B-C} >0,05	P _{A-B} = 0,05 ; P _{A-C} >0,05; P _{B-C} >0,05	
	ПТГ (паратиреоидный гормон)		
А (контроль)	58,16 (SD - 7,7)	161,12 (SD - 69,4)	p <0,0001
В (вит D системно)	64,7 (SD - 10,09)	148,9 (SD - 57,2)	p <0,0001
С (вит D локально)	59,4 (SD - 8,3)	152,8 (SD - 69,8)	p <0,0001
Значение p-	P _{A-B} < 0,01 ; P _{A-C} >0,05; P _{B-C} < 0,01	P _{A-B} >0,05; P _{A-C} >0,05; P _{B-C} >0,05	
	1,25 (ОН) ₂ D ₃ (витамин D)		
А (контроль)	11,38 (SD - 2,79)	16,86 (SD - 5,6)	p <0,05
В (вит D системно)	22,02 (SD - 10,9)	22,5 (SD - 10,04)	p=0,44
С (вит D локально)	16,98 (SD - 6,6)	16,53 (SD - 6,07)	p=0,41
Значение p	P _{A-B} < 0,01 ; P _{A-C} < 0,05 ; P _{B-C} < 0,05	P _{A-B} < 0,05 ; P _{A-C} >0,05; P _{B-C} < 0,05	

Динамика показателей кальция и фосфора в анализах крови крыс в процессе эксперимента представлена на рисунке 6.5.

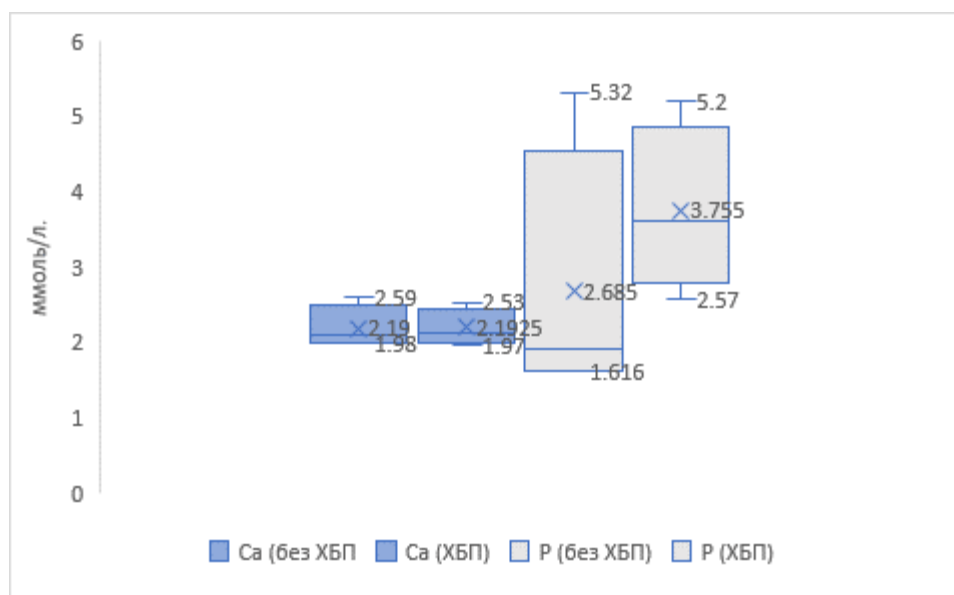


Рисунок 6.5 Изменения уровня кальция и фосфора в крови крыс
в начале и в конце эксперимента

Представленные на рисунке данные свидетельствуют о значительных нарушениях кальций-фосфорного обмена у лабораторных животных с терминальной стадией ХБП. Средние значения уровня кальция снизились на 3,5%, а фосфора – увеличились на 29,1%.

В процессе оценки изменений сывороточного уровня ПТГ в анализах крови крыс отмечено увеличение данного показателя после первого и второго этапов эксперимента в обеих группах исследования вне зависимости от повреждения почек (рис. 6.6, 6.7). При этом отмечены значимые отличия ($p < 0,0001$) в уровнях ПТГ между группами. Средние значения ПТГ у всех крыс первой группы (без ХБП) составили 60,76 (SD – 8,73) пг/мл, второй группы (ХБП) – 155,91 (SD – 64,18) пг/мл.

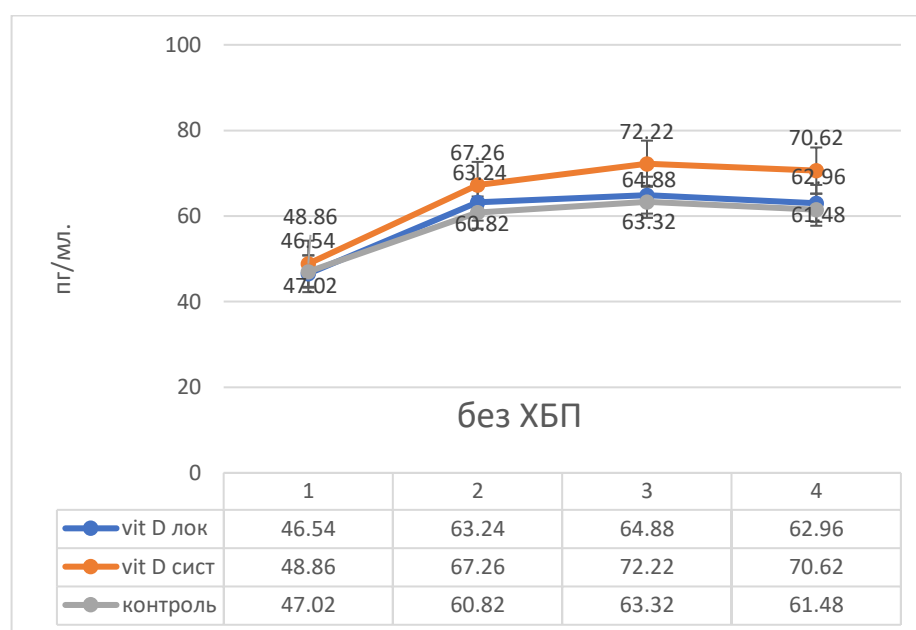


Рисунок 6.6. Динамика сывороточного уровня ПТГ в анализах крыс без ХБП в различных подгруппах

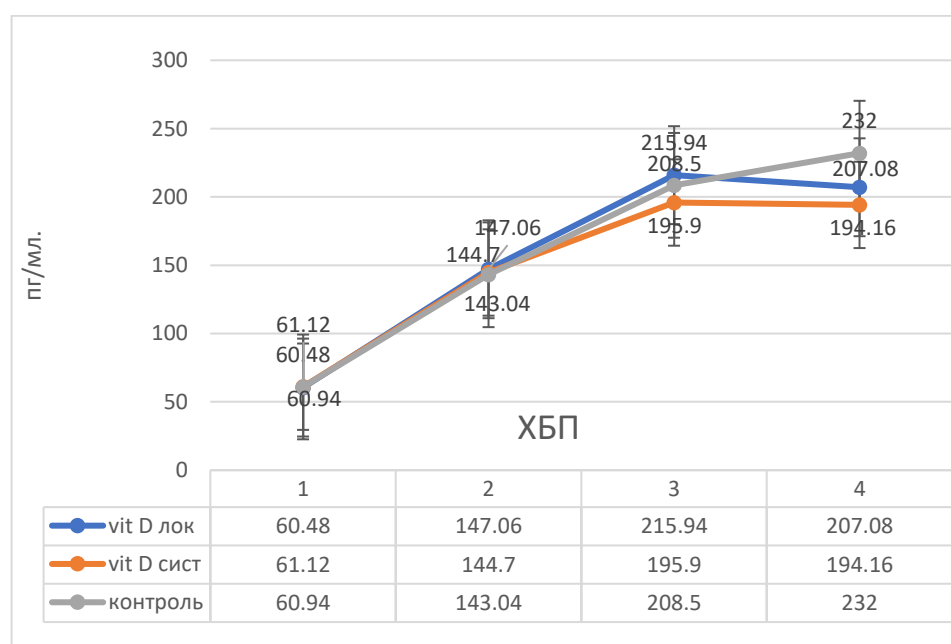


Рисунок 6.7 Динамика сывороточного уровня ПТГ в анализах крыс после формирования терминальной стадии ХБП в подгруппах с применением различных методик

Необходимо отметить, что после второго этапа экспериментального исследования определяется незначительное снижение показателей ПТГ в обеих группах, особенно у крыс подгрупп В, у которых применялась методика системного введения витамина D₃. 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 животных в подгруппах контроля, 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 статистически значимое ($p < 0,05$) снижение данного показателя у животных с терминальной ХБП между контрольными подгруппами грызунов. Это объясняется снижением или полным отсутствием выработки фермента α -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 (см. табл. 6.3).

На рисунке 6.8 представлены изменения лабораторных показателей сывороточного уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у животных обеих групп исследования в зависимости от применявшейся методики введения витамина D_3 .

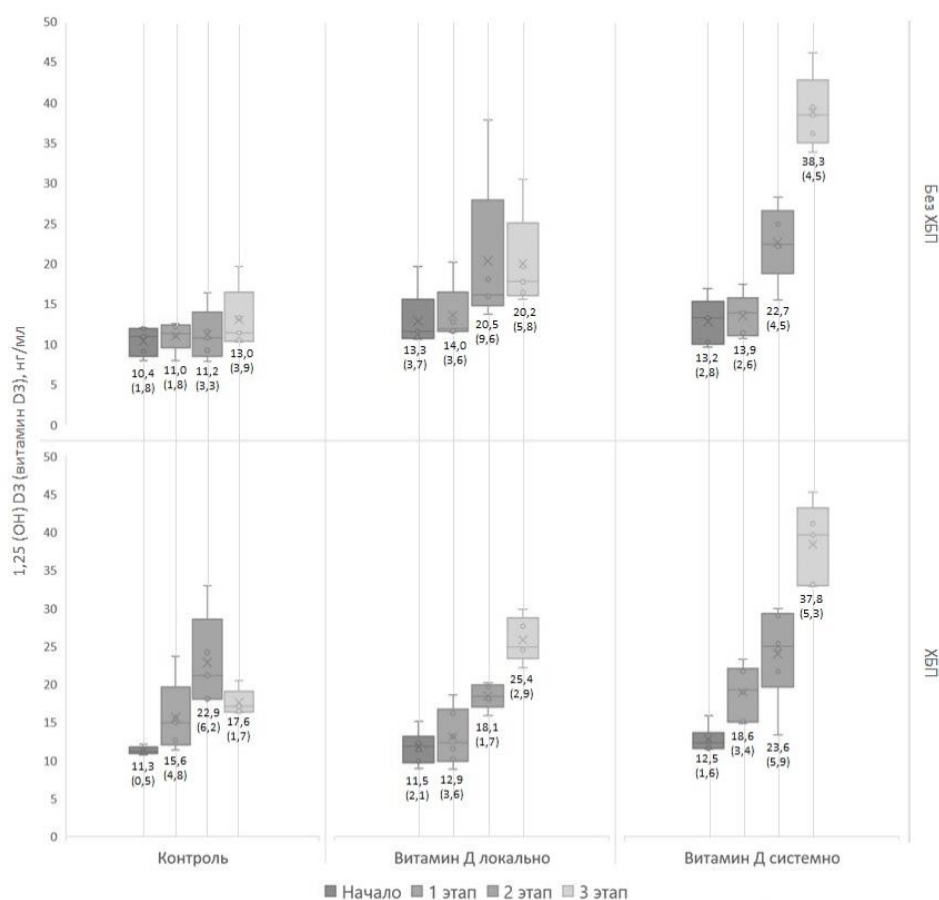


Рисунок 6.8. Изменение сывороточного уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в разных экспериментальных группах в процессе исследования

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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. При этом эффективность однократного локального применения витамина D_3 составляет 24,25% от возможно максимального при постоянном системном введении.

6.4. Результаты гистологического исследования процессов ремоделирования губчатой костной ткани подвздошных костей крыс в зоне дефекта в разных подгруппах исследования

Прежде всего, приступая к оценке результатов гистологических материалов различных подгрупп экспериментальной работы, необходимо было доказать эффективность проведенных операций по формированию терминальной стадии ХБП у крыс второй группы исследования. С этой целью после эвтаназии был выполнен забор гистологического материала не только костной ткани надацетабулярной области (с дефектом), но забирали также образцы почечной ткани крыс обеих групп исследования.

Оценивалось состояние чашечно-лоханочной системы, структурные компоненты нефронов, а также изменения проксимальных и дистальных канальцев.

На рисунке 6.9 представлены гистологические изменения почечной ткани в сравнении между крысой без признаков ХБП и крысой с терминальной стадией ХБП.

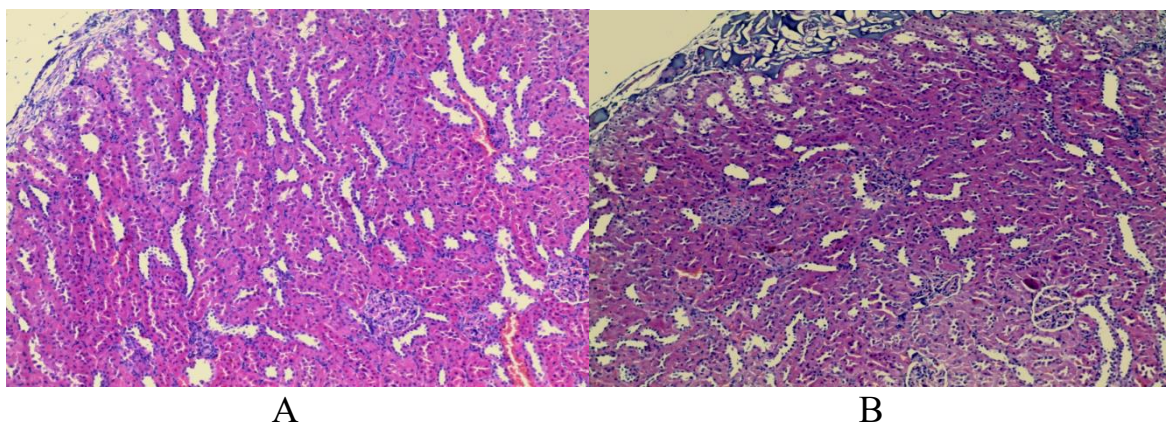


Рисунок 6.9. Результаты гистологического исследования почечной ткани крыс подгруппы В, в которой применялось системное введение витамина D₃:

А – группа 1 (без ХБП): морфологическая картина коркового вещества почки свидетельствует о незначительном отеке почечных телец и области вокруг канальцев. В эпителии канальцев наблюдаются незначительные дистрофические изменения. Часть кровеносных сосудов расширена, полнокровна. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об $\times 10$, ок $\times 10$;

Б – группа 2 (с ХБП): морфологическая картина коркового вещества почки свидетельствует об умеренном отеке почечных телец и вокруг канальцев. В эпителии канальцев наблюдаются выраженные дистрофические изменения с субтотальной консолидацией эпителия канальцев. Под капсулой почки наблюдаются петрификаты. Единичные кровеносные сосуды расширены, полнокровны. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об $\times 10$, ок $\times 10$

Таким образом, в процессе эксперимента удалось достигнуть значительных дистрофических изменений оставшейся почечной ткани крыс второй группы и получить развитие терминальной стадии хронической болезни почек животных, которая также проявлялась в нарушениях процессов ремоделирования губчатой костной ткани. Физиологические механизмы, развивающиеся во время непрерывно протекающего ремоделирования костной ткани любого живого организма, подразделяют на процессы распада и синтеза. Главную роль в данных физиологических процессах играют остеокласты и остеобласты. Первые посредством выделения находящихся на их поверхности гидролитических ферментов резорбируют основное вещество «старой» костной ткани, а остеобласты посредством синтеза костного матрикса вдоль поверхности костных трабекул со временем замуровываются в выделенном матриксе и дифференцируются в

остеоциты, формируя «новую» костную ткань. На регуляцию процессов ремоделирования кости влияет множество факторов: физическая нагрузка, вес тела, прием лекарственных препаратов, сопутствующая патология, в первую очередь, эндокринной системы и пр. В процессе прогрессирования ХБП также происходят нарушения процессов ремоделирования костной ткани, в первую очередь губчатой.

При сравнении гистологических препаратов интактных животных, т.е. на которых не оказывали местного или системного воздействия витамином D₃, можно было проследить изменения процессов костеобразования под воздействием терминальной стадии ХБП. На рисунке 6.10 продемонстрирована губчатая костная ткань подвздошной кости крысы без признаков ХБП. Отмечаются процессы нормального костеобразования, проявляющиеся в равномерном распределении активных форм остеобластов и остеокластов вдоль костных трабекул.

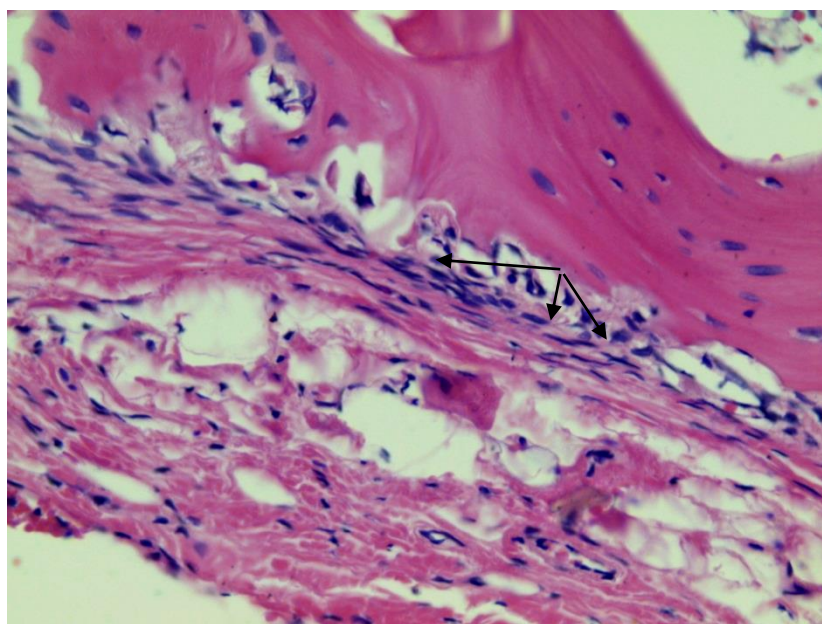


Рисунок 6.10. Костная ткань интактной крысы (без признаков остеодистрофии, отсутствие ХБП). На месте костного дефекта определяется разросшаяся соединительная ткань. По краю костной балки располагаются остеобласты в активной форме (указано стрелками). Костные лакуны с телами остеоцитов без патологических изменений. Наблюдаемая картина свидетельствует о нормально протекающем остеогенезе (окраска гематоксилином и эозином).

Увеличение: об $\times 40$, ок $\times 10$

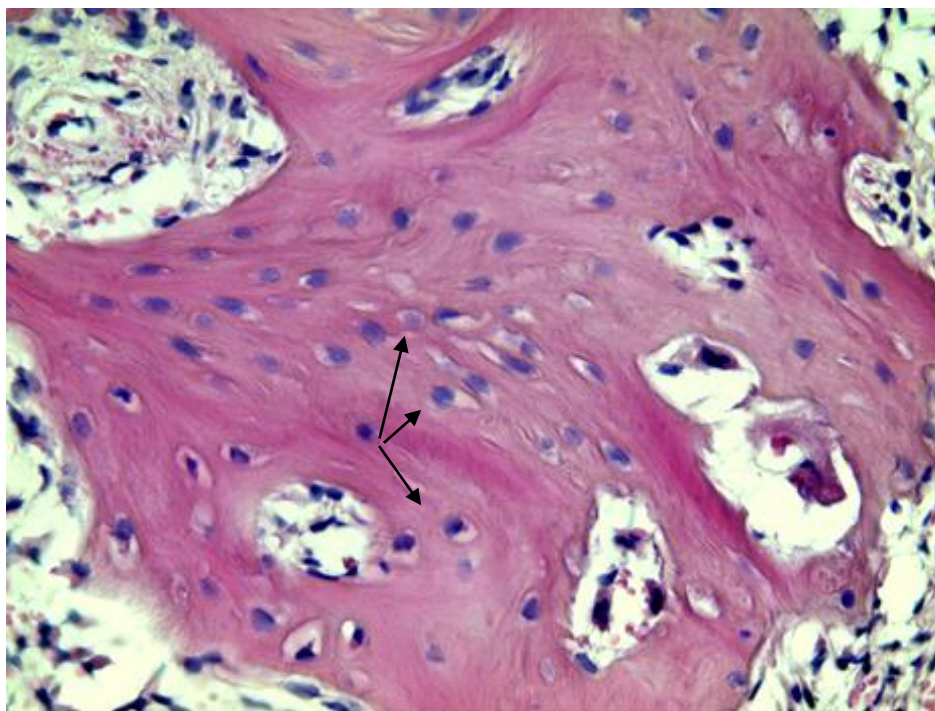


Рисунок 6.11. Костная ткань крысы, пораженная остеодистрофией на фоне ХБП. По краю костной балки располагаются остеокласты и остеобласты в неактивной форме. Костные лакуны с телами остеоцитов умеренно отечные (указано стрелками). Наблюдаемая картина свидетельствует о замедленном остеогенезе и умеренных дистрофических изменениях в костной ткани.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об $\times 40$, ок $\times 10$

С учетом непродолжительного 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. В связи с этическими нормативами, установленными для работы с лабораторными животными, а также невозможностью проведения процедуры гемодиализа крысам, проводить эвтаназию необходимо было не позднее 6 недель с момента удаления почек. 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 $1 \text{ мм}^2/\text{см}^3$;
- Ob.S (osteoblast surface) – площадь периметра губчатой кости, покрытой активными остеобластами в %;
- N.Oc (number of osteoclasts) – количество остеокластов, определяемое в 1 мм^2 ;
- 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).

Кроме того, производилась субъективная оценка интенсивности ремоделирования костной ткани, которая оценивалась в баллах: 0 баллов – отсутствие признаков ремоделирования; 1 балл – низкая перестройка кости; 2 балла – средняя; 3 балла – высокая; 4 балла – очень высокий уровень ремоделирования.

Результаты изменений ремоделирования костной ткани крыс по данным гистоморфометрии в I и II группах исследования представлены в таблице 6.4.

В первой группе исследования у интактных крыс отмечается отсутствие статистически значимой разницы практически по всем показателям костеобразования и остеорезорбции между подгруппой контроля (А) и подгруппой животных, которым витамин D вводился локально (С) в костный дефект.

Отмечена незначительная разница в усилении интенсивности ремоделирования ($p=0,09$), а также снижения проявления местных воспалительных изменений среди крыс подгруппы С 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.

Таблица 6.4

Гистоморфометрические показатели остеорезорбции, костеобразования и воспалительных изменений в разных исследовательских подгруппах

Группа I (без ХБП)	OV, %	N.Ob, в 1 мм ²	Ob.S, %	Диаметр трабекул, мкм	Интен-ть ремоделир. баллы	Наличие воспал-я (+/-)	N.Ос, в 1 мм ²
Контроль (А)	6,92 (SD-0,13)	19,2 (SD-1,5)	17,07 (SD-2,1)	60,1 (SD-4,08)	1,6 (SD-0,5)	+ + - - -	1,28 (SD-0,8)
Вит. D Системно (В)	7,62 (SD-0,5)	32,8 (SD-3,3)	28,9 (SD-1,4)	62,06 (SD-1,17)	2,6 (SD-0,5)	- - - - -	2,5 (SD-0,5)
Вит. D Локально (С)	7,16 (SD-0,2)	19,4 (SD-1,5)	18,1 (SD-2,1)	61,9 (SD-1,01)	1,6 (SD-0,8)	+ - - - -	1,1 (SD-0,7)
Р	Р_{А-В}<0,01	Р_{А-В}<0,01	Р_{А-В}<0,01	Р _{А-В} >0,05	Р _{А-В} =0,09	Р _{А-В} >0,05	Р_{А-В}<0,05
	Р _{А-С} >0,05	Р _{А-С} >0,05	Р _{А-С} >0,05	Р _{А-С} >0,05	Р _{А-С} >0,05	Р _{А-С} >0,05	Р _{А-С} >0,05
	Р_{В-С}<0,05	Р_{В-С}<0,01	Р_{В-С}<0,01	Р _{В-С} >0,05	Р _{В-С} =0,09	Р _{В-С} >0,05	Р_{В-С}<0,05
Группа II (ХБП)	OV, % (SD)	N.Ob, в 1 мм ²	Ob.S, % (SD)	Ø трабекул, мкм	интенсивность ремоделиров-я (баллы)	наличие воспал-я (+/-)	N.Ос, в 1 мм ²
Контроль (А)	5,04 (SD-0,6)	23,8 (SD-4,5)	17,08 (SD-2,9)	48,12 (SD-3,7)	0,6 (SD-0,8)	+ + - + -	0,68 (SD-0,4)

Продолжение таблицы 6.4

Вит. D системно (B)	5,6 (SD-0,4)	34,8 (SD-6,1)	31,4 (SD-6,2)	54,06 (SD-3,3)	1,4 (SD-0,8)	+ + + - -	1,2 (SD-0,4)
Вит. D локально (C)	4,8 (SD-0,4)	25,8 (SD-3,7)	16,8 (SD-2,3)	49,9 (SD-1,7)	0,8 (SD-0,8)	- - - + -	0,5 (SD-0,3)
P	$P_{A-B} > 0,05$	$P_{A-B} < 0,05$	$P_{A-B} < 0,01$	$P_{A-B} < 0,05$	$P_{A-B} > 0,05$	$P_{A-B} > 0,05$	$P_{A-B} > 0,05$
	$P_{A-C} > 0,05$	$P_{A-C} > 0,05$	$P_{A-C} > 0,05$	$P_{A-C} > 0,05$	$P_{A-C} > 0,05$	$P_{A-C} > 0,05$	$P_{A-C} > 0,05$
	$P_{B-C} > 0,05$	$P_{B-C} < 0,05$	$P_{B-C} < 0,01$	$P_{B-C} > 0,05$	$P_{B-C} > 0,05$	$P_{B-C} > 0,05$	$P_{B-C} > 0,05$

Жирным шрифтом выделено статистически значимое отличие.

На рисунках 6.12 и 6.13 представлены фотографии гистологических срезов костной ткани интактных крыс (без ХБП) с применением различных методик.

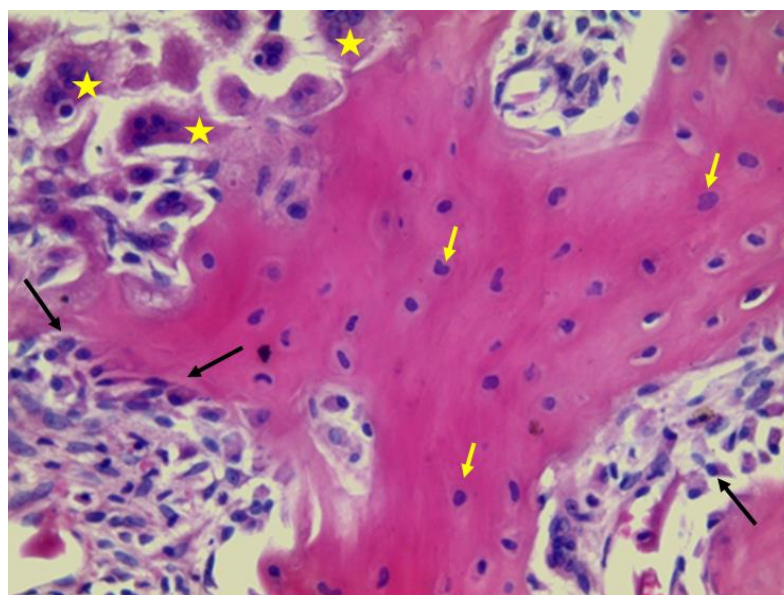


Рисунок 6.12 Костная ткань интактной крысы в зоне дефекта, после локального применения витамина D. По краю костной балки располагается большое число остеокластов и умеренное число остеобластов в активной форме.

Костные лакуны с телами остеоцитов без патологических изменений.

Наблюдаемая картина свидетельствует об умеренно активно протекающем остеогенезе и отсутствии дистрофических изменений в костной ткани.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об $\times 40$, ок $\times 10$

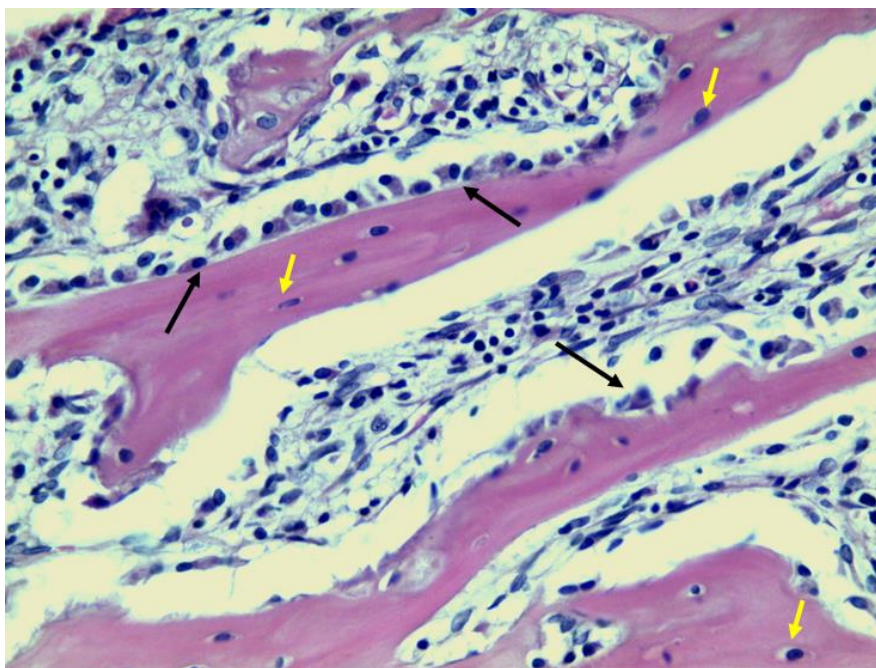


Рисунок 6.13 Костная ткань интактной крысы в зоне дефекта после системного лечения витамином D. По краю костной балки располагается большое число остеобластов как в активной, так и в неактивной формах, умеренное количество остеоида. Костные лакуны с телами остеоцитов без патологических изменений. Наблюдаемая картина свидетельствует об активно протекающем остеогенезе и отсутствии дистрофических изменений в костной ткани.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об $\times 40$, ок $\times 10$

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. Однако статистически значимой разницы между подгруппами получено не было, что, скорее всего, связано с малыми выборками. На рисунках 6.14 и 6.15 представлены гистограммы костной ткани крыс в зоне дефекта на фоне ренальной остеодистрофии при применении различных методик.

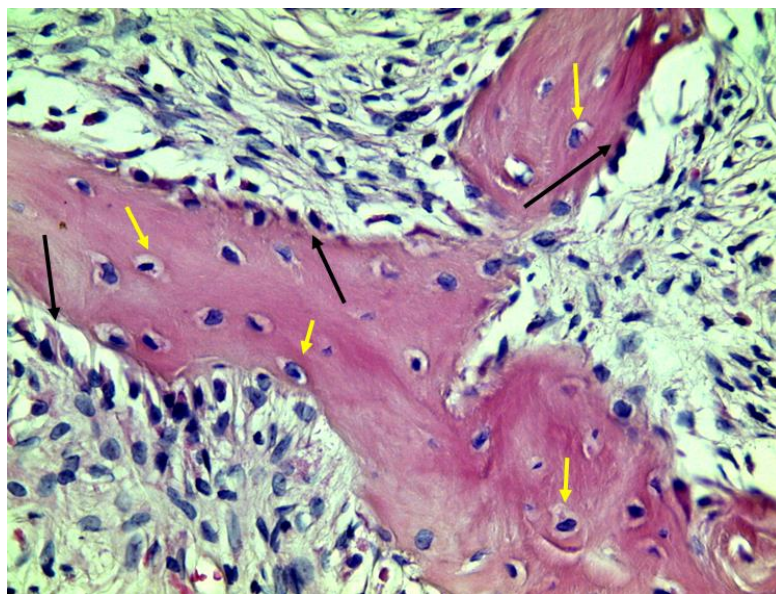


Рисунок 6.14. Костная ткань крысы, пораженная ренальной остеодистрофией на фоне ХБП, в зоне дефекта после локального применения витамина D. По краю костных балок располагается незначительное число остеобластов в активной форме. Костные лакуны с телами остеоцитов отечные. Наблюдаемая картина свидетельствует о слабо протекающем остеогенезе и значительных дистрофических изменениях в костной ткани.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об $\times 40$, ок $\times 10$

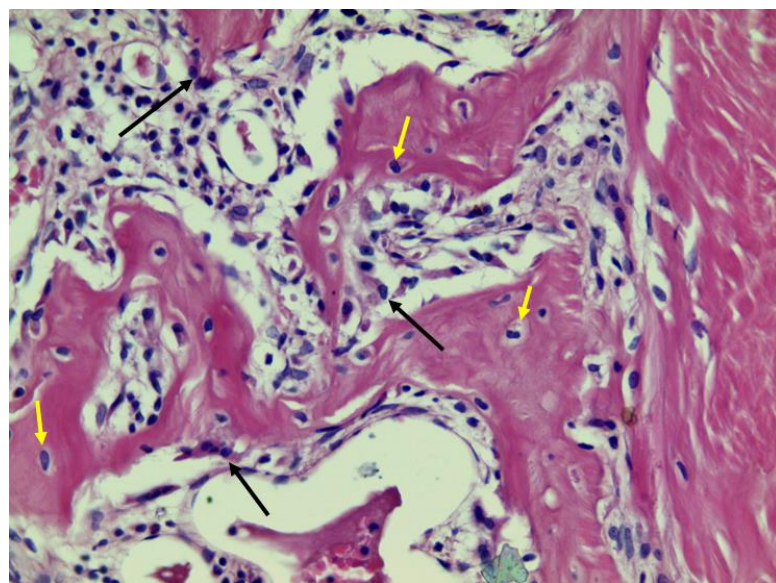


Рисунок 6.15. Костная ткань крысы, пораженная ренальной остеодистрофией на фоне ХБП, в зоне дефекта после системного лечения витамином D. По краю костной балки располагается умеренное число остеобластов в активной форме. Костные лакуны с телами остеоцитов отечные. Наблюдаемая картина свидетельствует об умеренно активном остеогенезе и незначительных дистрофических изменениях в костной ткани.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об $\times 40$, ок $\times 10$

При оценке суммарных показателей во всех подгруппах экспериментальных животных между двумя большими группами были получены изменения параметров ремоделирования костной ткани, которые изначально не отличались между собой при детализации по подгруппам.

В таблице 6.5 представлены гистоморфометрические показатели животных двух групп исследования.

Таблица 6.5

Сравнение гистоморфометрических показателей всех животных трех подгрупп каждой группы исследования (с наличием или отсутствием ХБП)

Показатель	OV, % (SD)	N.Ob, в 1 мм ²	Ob.S, % (SD)	Диаметр трабекул, мкм	интенсивность ремоделирования (баллы)	N.Ос, в 1 мм ²
Группа I (без ХБП)	7,2 (SD-0,4)	23,8 (SD-6,9)	21,4 (SD-5,8)	61,3 (SD-2,5)	1,9 (SD-0,7)	1,65 (SD-0,9)
Группа II (ХБП)	5,15 (SD-0,5)	28,1 (SD-6,7)	21,7 (SD-8,06)	50,6 (SD-3,8)	0,9 (SD-0,8)	0,8 (SD-0,4)
p	p <0,05	p <0,05	p >0,05	p <0,05	p <0,05	p <0,05

Во второй группе исследования у крыс с наличием ХБП отмечалось достоверное снижение таких показателей, как объем остеоида, диаметр костных трабекул и количество остеокластов ($p < 0,05$). С учетом снижения интенсивности ремоделирования (в среднем менее 1 балла ($p < 0,05$) у всех животных данной группы вне зависимости от примененного метода) можно утверждать о нарушениях не только репаративного, но и физиологического ремоделирования губчатой кости при прогрессировании патологии почек. При этом было обнаружено достоверное увеличение общего количества остеобластов в группе крыс с ХБП, что может свидетельствовать о развитии компенсаторных реакций организма на формирование ренальной остеодистрофии. Кроме того, среди животных 2-й группы чаще отмечались воспалительные изменения в межтрабекулярном пространстве в виде увеличения количества лейкоцитов и нейтрофилов не только в зоне костного дефекта, но и в отдаленных участках кости.

6.5. Резюме

В заключение экспериментальной части диссертационного исследования необходимо отметить, что для рутинного применения активных метаболитов витамина D в клинической практике на людях требуется больше данных, особенно в вопросах фиксации матрицы с витамином D₃, возможности 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. Возможно, применение микрокомпьютерной томографии поможет в получении и оценке необходимых данных, однако в нашей стране данный метод редко применим не только на животных, но и на людях. Полученные лабораторные и гистологические результаты системного применения витамина D₃ свидетельствуют об эффективности его длительного применения не только для репаративного, но и физиологического остеогенеза в интактной кости, а также, пораженной ренальной остеодистрофией на фоне терминальной стадии ХБП.

Результаты локального применения активных метаболитов витамина D₃ пока не доказывают улучшения процессов ремоделирования по сравнению с группой контроля, однако эффективно снижают воспалительные проявления в костной ткани, особенно, среди животных с терминальной стадией ХБП. В клинической практике как системное, так и локальное использование витамина D позволит добиться лучших отдаленных результатов хирургического лечения, а также снизить частоту инфекционных осложнений не только у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, но и у больных обычной популяции. Кроме того, коррекция дефицита витамина D у данных пациентов может быть модифицируемым фактором риска развития глубокой раневой инфекции после различных оперативных вмешательств на костях и суставах.

ГЛАВА 7

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

7.1 Общая характеристика пролеченных пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии

В заключительной части диссертационной работы был проведен ретроспективный анализ результатов различных типов оперативного и консервативного лечения 211 пациентов, получавших хронический гемодиализ, наблюдавшихся стационарно в клинике ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2015 по 2019 год.

Основной задачей диссертационного исследования в последней главе являлась оценка структуры гендерно-возрастного состава оперированных и пролеченных консервативно пациентов, структуры диагнозов при различной патологии тазобедренного, коленного суставов (типы и локализация переломов конечностей, виды операций, структура осложнений (общесоматических и ортопедических), а также сроков госпитализации и летальности пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Общая характеристика пациентов исследованных групп представлена в главе 2. Сравнительные данные пролеченных пациентов между тремя группами исследования по основным статистическим показателям представлены в таблице 7.1.

Необходимо отметить, что средний возраст всех 211 пролеченных больных составил 53,8 (SD – 12,4) лет, что значительно 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 (подробные данные представлены в главе 3).

Таблица 7.1

Сравнительные данные между группами исследования пациентов, пролеченных стационарно

*Жирным цветом выделены значения, при которых получены статистически достоверные

Показатель	Группа I		Группа II		Группа III		Значение p
	N		N		N		
Пол: Мужской Женский	98	56 (57,1%) 42 (42,9%)	60	33 (55,0%) 27 (45,0%)	53	25 (47,2%) 28 (52,8%)	$P_{I=II}, P_{I=III}, P_{II=III}$ $>0,05$
Возраст	98	55,5 (11,7)	60	52,0 (12,9)	53	56,8 (12,8)	$P_{I=II}, P_{I=III}, P_{II=III}$ $>0,05$
ИМТ	98	24,0 (3,3)	60	23,9 (3,5)	53	23,9 (4,0)	$P_{I=II}, P_{I=III}, P_{II=III}$ $>0,05$
Койко-день	98	18,7 (4,7)	60	15,7 (4,1)	53	16,9 (4,5)	$P_{I=II} < 0,001^*$ $P_{I=III} > 0,05$ $P_{II=III} > 0,05$
Количество койко-дней до операции	81	8,8 (2,4)	45	7,8 (1,9)	42	7,9 (2,0)	$P_{I=II} < 0,01$ $P_{I=III} > 0,05$ $P_{II=III} > 0,05$
Срок ГД до лечения	98	106,9 (47,4)	60	96,0 (53,7)	53	120,2 (54,8)	$P_{I=II} > 0,05$ $P_{I=III} > 0,05$ $P_{II=III} < 0,05$
Оперативное лечение: Да Нет	98	81 (82,7%) 17 (17,3)	60	45 (75,0%) 15 (25,0%)	53	42 (79,2%) 11 (20,8%)	$P_{I=II}, P_{I=III}, P_{II=III}$ $>0,05$
Осложнение: Да Нет	98	47 (48%) 51 (52%)	60	24 (40,0%) 36 (60,0%)	53	24 (45,3%) 29 (54,7%)	$P_{I=II}, P_{I=III}, P_{II=III}$ $>0,05$
Осложнение соматическое: Да Нет	98	42 (42,9%) 56 (57,1%)	60	20 (33,3%) 40 (66,7%)	53	21 (39,6%) 32 (60,4%)	$P_{I=II} < 0,05$ $P_{I=III} > 0,05$ $P_{II=III} > 0,05$
Осложнение ортопедическое: Да Нет	81	23 (28,4%) 58 (71,6%)	45	15 (33,3%) 30 (66,7%)	53	26 (49,1%) 27 (50,9%)	$P_{I=II} < 0,01$ $P_{I=III} > 0,05$ $P_{II=III} < 0,01$

отличия между показателями.

Гендерно-возрастные показатели, а также данные об индексе массы тела, количестве операций и общем количестве осложнений не отличались между всеми тремя группами.

Полученные данные о средних сроках госпитализации всех пролеченных стационарно пациентов составили 17,4 (SD – 4,7) койко-дней, а средний предоперационный койко-день – 8,3 (SD – 2,2) дней.

На рисунках 7.1 – 7.3 продемонстрировано отсутствие значимой разницы в средних сроках стационарного лечения между пациентами 2-й и 3-й групп исследования (т.е. среди пациентов, оперированных на коленном суставе и по поводу переломов различных локализаций). Между пациентами 1-й группы (оперированные на тазобедренном суставе) и 2-й группы получено статистически значимое отличие ($p < 0,001$) как в общем количестве койко-дней, так и в предоперационном койко-дне. Полученные данные свидетельствуют об изначально более тяжелом состоянии пациентов с патологией и травмами области тазобедренного сустава и проксимального отдела бедра, находящихся на хроническом гемодиализе, что требует более длительной подготовки больных к оперативному лечению. Это подтверждается также бóльшим количеством общесоматических и ортопедических осложнений между 1-й и 2-й группами исследования ($p < 0,05$). Суммарное количество было в 1,8 раза больше у пациентов 1-й группы (табл. 7.1).

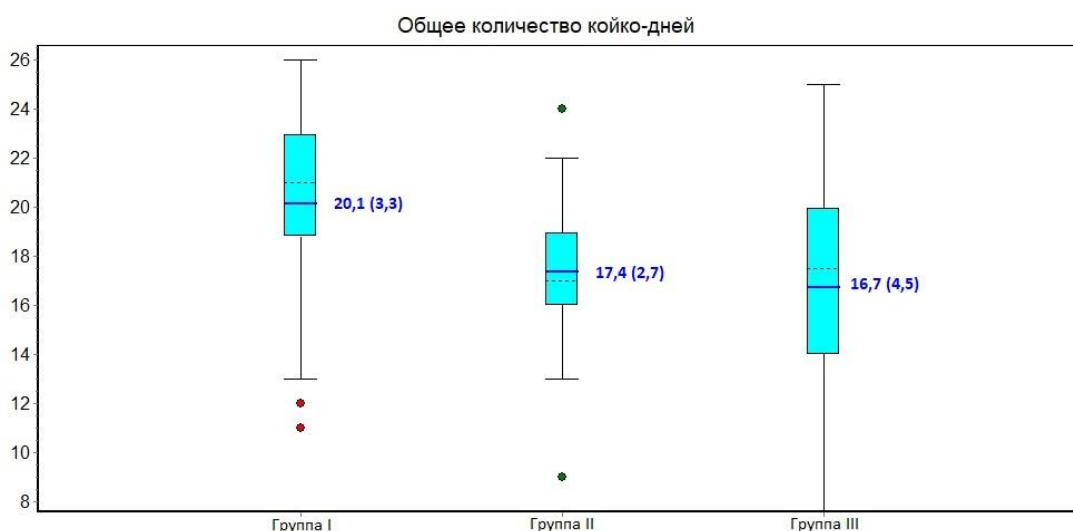


Рисунок 7.1. Показатели общих сроков госпитализации в группах исследования

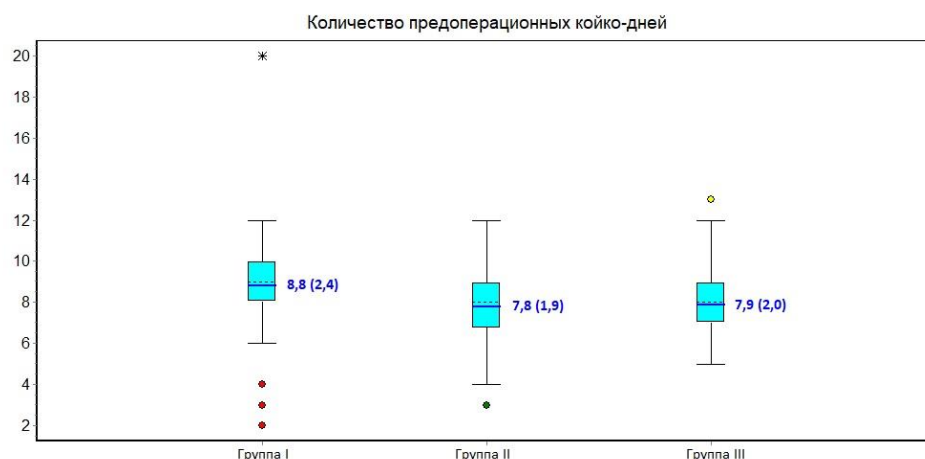


Рисунок 7.2. Показатели предоперационного койко-дня в группах исследования

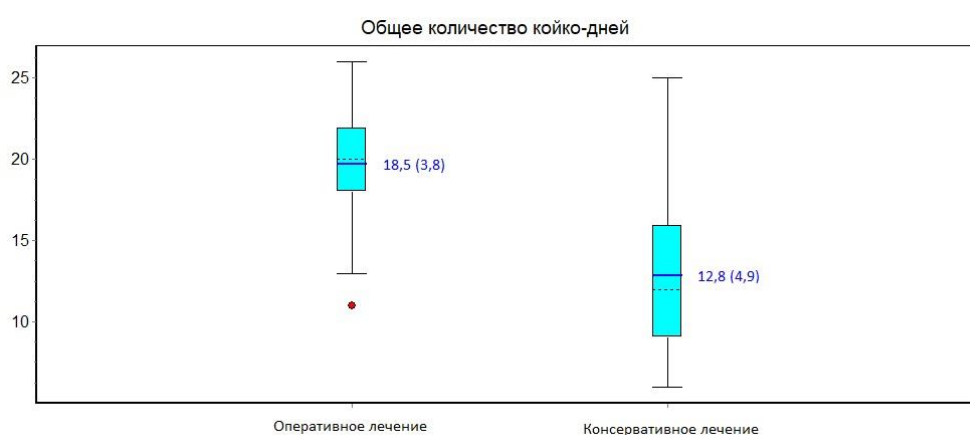


Рисунок 7.3. Показатели средних сроков госпитализации оперированных и пролеченных консервативно пациентов

При оценке полученных данных необходимо было также провести дифференцировку между оперированными пациентами и пролеченными консервативно. В таблице 7.2 отражены указанные ранее основные показатели с учетом вида проведенного лечения. Оказалось, что средний возраст оперированных больных (55,5 (SD – 11,7) лет) был статистически значимо ($p < 0,001$) меньше по сравнению с не оперированными больными (60,4 (SD – 11,8) лет). Такие же данные получены относительно общих сроков госпитализации, продолжительности проведения процедуры гемодиализа до начала лечения костно-суставного повреждения, общесоматических и ортопедических осложнений, а также показателей летальности через 6 месяцев и 12 месяцев после выписки из стационара.

Таблица 7.2

**Сравнение общих показателей у оперированных пациентов
и пролеченных консервативно**

Показатель	Оперативное лечение		Консервативное лечение		Значение р
	N	(% или SD)	N	(% или SD)	
Пол:	168		43		P>0,05
Мужской		56 (57,1%)		24 (55,8%)	
Женский		42 (42,9%)		19 (44,2%)	
Возраст	168	55,5 (11,7)	43	60,4 (11,8)	P<0,01
ИМТ	168	24,0 (3,3)	43	24,7 (3,8)	P>0,05
Койко-день	168	18,7 (4,7)	43	15,7 (4,1)	P<0,001
Количество койко-дней до операции	168	8,8 (2,4)			P>0,05
Срок ГД до лечения	168	106,9 (47,4)	43	126,3 (61,4)	P<0,05
Осложнение:	168		43		P>0,05
Да		70 (41,7%)		25 (58,1%)	
Нет		98 (58,3%)		18 (41,9%)	
Осложнение соматическое:	168		43		P<0,001
Да		42 (35,1%)		24 (55,8%)	
Нет		109 (64,9%)		19 (44,2%)	
Осложнение ортопедическое:	168		43		P<0,05
Да		53 (31,5%)		11 (25,6%)	
Нет		115 (68,5%)		32 (74,4%)	
Летальный исход (через 6 месяцев):	168		43		P<0,001
Да		5 (3,0%)		8 (18,6%)	
Нет		163 (97,0%)		35 (81,4%)	
Летальный исход (через 12 месяцев):	168		43		P<0,001
Да		11 (6,5%)		14 (32,5%)	
Нет		157 (93,5%)		29 (67,5%)	

При поиске корреляции между возникновением осложнений (общесоматических и ортопедических, возникших у 95 человек суммарно во всех группах исследования) после оперативного и консервативного лечения со сроками продолжительности гемодиализа статистически значимых отличий найдено не было: средний срок нахождения на ЗПТ у пациентов с осложнениями – 107,3 (SD – 48,7) мес., у пациентов без осложнений – 107,0 (SD – 54,1) мес.

Однако при анализе частоты развития общесоматических осложнений у пациентов с избыточной массой тела была обнаружена взаимосвязь между осложнениями и ИМТ. Так, среди пациентов, у которых развились общесоматические осложнения (83 (39,3%) человека), отмечался бóльший ИМТ (24,5 (SD–5,0)) по сравнению с больными без осложнений (ИМТ –23,5 (SD– 1,3)), $p < 0,05$. Из 64 (30,3%) пациентов с ортопедическими осложнениями во всех трех группах исследования ИМТ не влиял на неудовлетворительные результаты лечения. Структура основных диагнозов в исследованных группах больных, находившихся на хроническом гемодиализе, представлена на рисунках 7.4 – 7.6.

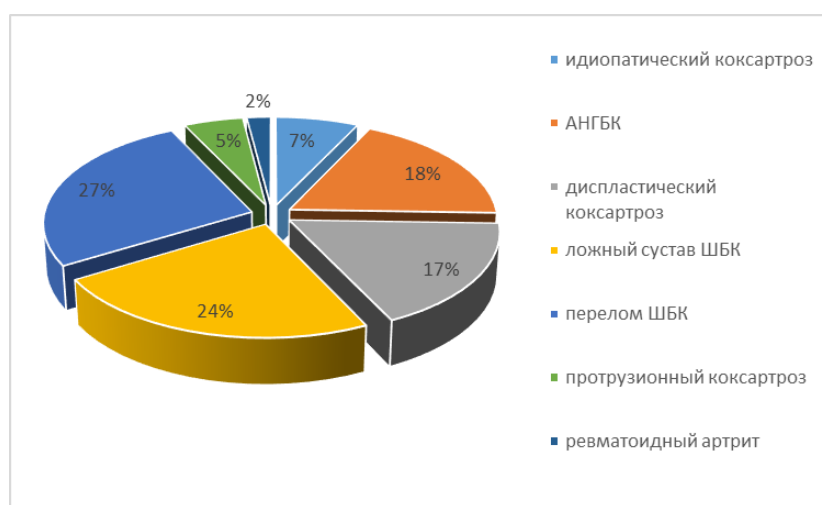


Рисунок 7.4. Структура диагнозов в 1-й группе исследования (патология тазобедренного сустава)



Рисунок 7.5. Структура диагнозов во 2-й группе исследования (патология коленного сустава)

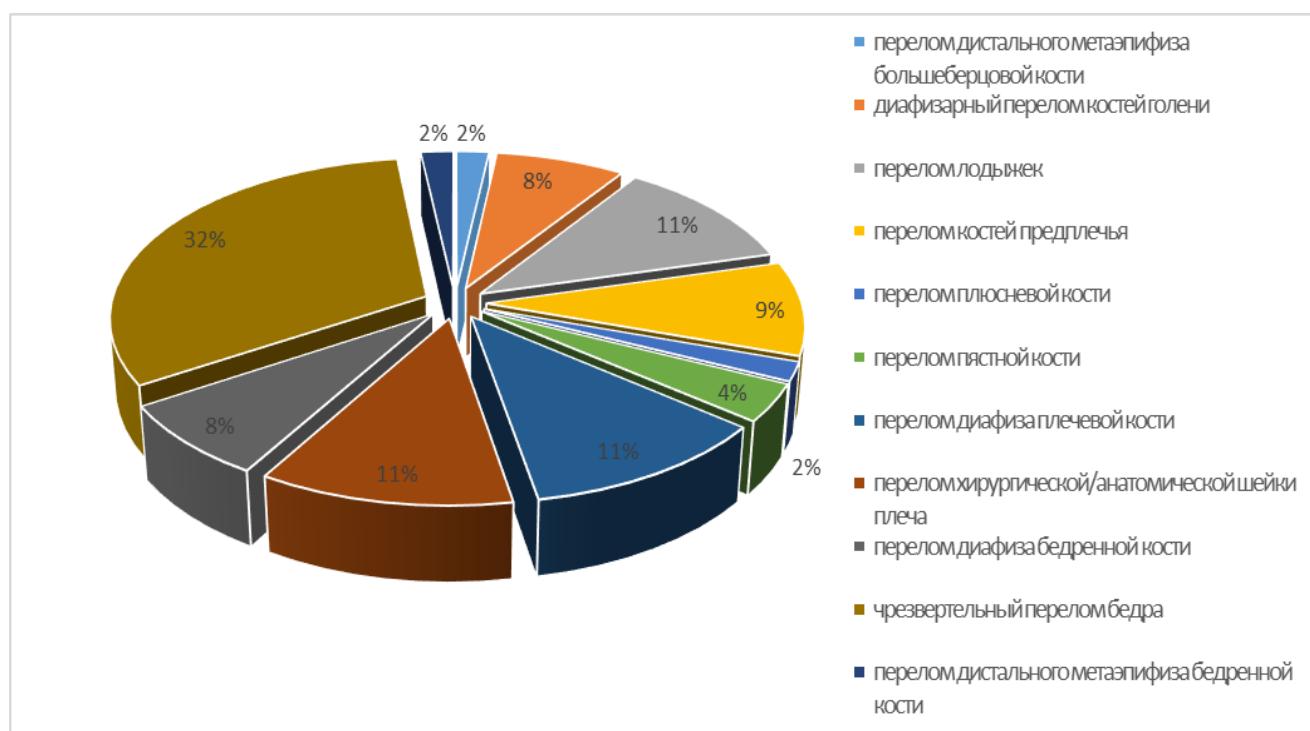


Рисунок 7.6. Структура диагнозов в 3-й группе исследования
(переломы различных локализаций)

Как видно из представленных диаграмм, в первой группе пациентов с патологией тазобедренного сустава преобладали переломы шейки бедренной кости и их последствия в виде атрофических ложных суставов – 51%. Большое число диспластических коксартрозов (17%) связано с остеомалацией крыши вертлужной впадины на фоне терминальной стадии ХБП. Во второй группе исследования необходимо отметить диагностированный в 15% случаев вальгусный гонартроз, что является более частым показателем в сравнении с вальгусными деформациями пациентов обычной популяции (от 9% до 14%) (Whiteside L.A., 1993; Griffin F.M. et al., 1998).

Как правило, вальгусные деформации коленного сустава развиваются на фоне снижения минеральной плотности костной ткани, остеопороза, ревматоидного артрита, а у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, данные деформации связаны с ренальной остеодистрофией.

В структуре диагнозов пациентов с переломами различных локализаций преобладали больные с переломами бедренной кости (32% – переломы

проксимального отдела, 8% – диафизарные переломы, 2% – переломы дистального метаэпифиза). При оценке общих показателей количество переломов нижних конечностей преобладало над переломами верхних конечностей (65% против 35%).

7.2. Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов, получавших хронический гемодиализ

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 (рис. 7.7).

Преобладание цементной фиксации по сравнению с бесцементной связано с рисками из-за нарушений процессов минерализации и костного метаболизма больных, длительное время находящихся на гемодиализе, которые приводят к ренальной остеодистрофии: остеомалации, адинамической костной болезни, костно-фиброзному остеиту и т.д., а также с особенностями предоперационного планирования. Низкое качество костной ткани вертлужной впадины и проксимального отдела бедра, а также особенности строения костномозгового канала не позволяют провести имплантацию с надежной фиксацией бесцементных компонентов.

В сводной таблице 7.3 представлены данные о гендерно-возрастном составе, сроках гемодиализа до проведения эндопротезирования тазобедренного сустава, а также о наличии осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от типа фиксации компонентов эндопротеза.

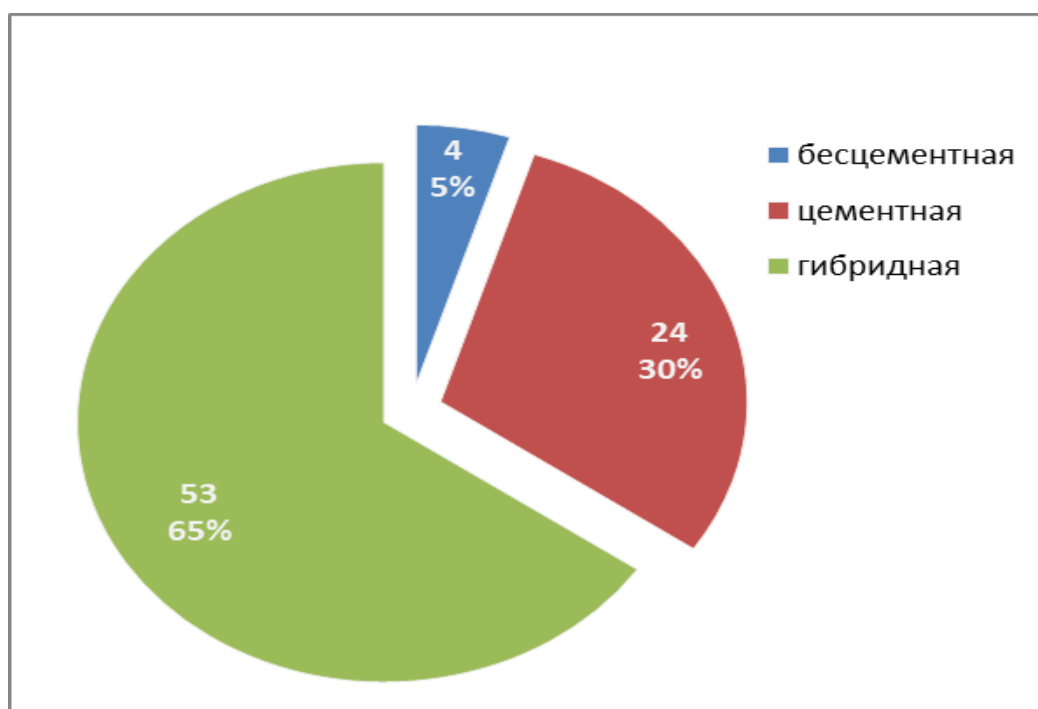


Рисунок 7.7. Распределение пациентов по типу фиксации компонентов эндопротеза

Таблица 7.3

Показатели в 1-й группе исследования (эндопротезирование тазобедренного сустава) в зависимости от типа фиксации эндопротеза

Показатель	Бесцементная		Цементная		Гибридная		Р
	N		N		N		
Пол:	4		53		24		$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г} > 0,05$
Мужской		2(50,0%)		33 (62,3%)		12(50,0%)	
Женский		2(50,0%)		20 (37,7%)		12(50,0%)	
Возраст	4	38,0 (1,4)	53	57,7 (10,2)	24	49,3 (11,2)	$P_{б-ц} < 0,01$ $P_{б-г} < 0,05$ $P_{ц-г} < 0,01$
Срок ГД до лечения	4	119,0 (55,3)	53	104,1 (44,5)	24	105,0 (46,7)	$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г} > 0,05$
Осложнение:	4		53		24		$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г} > 0,05$
Да		3 (75,0%)		21 (39,6%)		10 (41,7%)	
Нет		1 (25,0%)		32 (60,4%)		14 (58,3%)	
Осложнение соматическое:	4		53		24		$P_{б-ц} < 0,05$ $P_{б-г} > 0,05$ $P_{ц-г} > 0,05$
Да		3 (75,0%)		18 (34,0%)		8 (33,3%)	
Нет		1 (25,0%)		35(66,0%)		16 (66,7%)	
Осложнение ортопедическое:	4		53		24		$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г} > 0,05$
Да		1 (25,0%)		14 (26,4%)		8 (33,3%)	
Нет		3 (75,0%)		39(73,6%)		16 (66,7%)	

Статистически значимой разницы по полу, срокам гемодиализа до операции и общему количеству осложнений между разными типами фиксации компонентов эндопротеза получено не было. К сожалению, выборка пациентов с бесцементной фиксацией оказалась незначительной (всего 4 пациента), но при этом у 3 (75%) больных ($p < 0,05$ по сравнению с пациентами, которым имплантировались цементные компоненты) развились общесоматические осложнения в послеоперационном периоде, которые повлияли на результаты по шкалам Oxford, ВАШ и индекс Бартела, а также на послеоперационную летальность.

Средний возраст больных с цементной фиксацией составил 57,7 (SD – 10,2) лет, с гибридной – 49,3 (SD – 11,2) лет, с бесцементной – 38,0 (SD – 1,4) лет ($p < 0,05$ при сравнении показателей между собой).

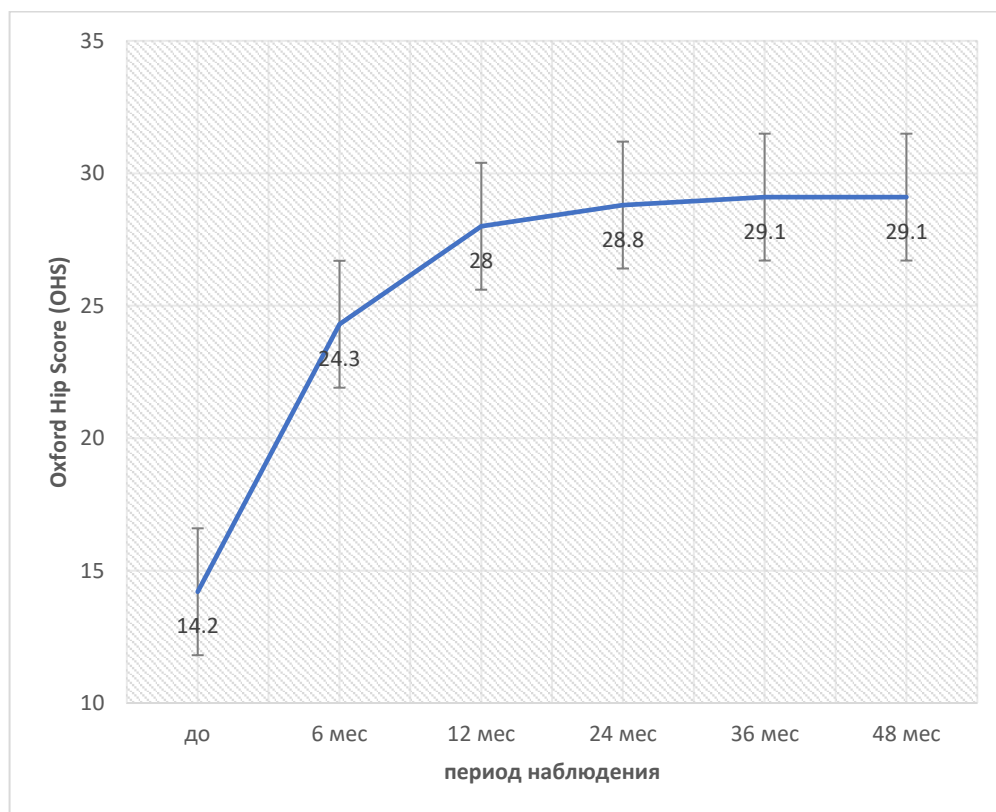


Рисунок 7.8. Динамика оценки по Oxford Hip Score (OHS) у всех пациентов, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного сустава

При проведении анализа изменений функциональных показателей нами была выбрана шкала Oxford как наиболее простая, репрезентативная и позволяющая также сопоставить результаты с эндопротезированием коленного сустава (среди больных 2-й группы нашего исследования). На рисунке 7.8 отражены средние результаты лечения пациентов с разными типами фиксации эндопротезов. Отмечена статистически значимая ($p < 0,05$) разница в показателях по OHS на разных сроках: до эндопротезирования, через 6, 12 и 24 мес. после операции. Наибольшего «пика» показателей по шкале OHS пациенты, получающие гемодиализ, достигали к середине второго года (30 месяцев) после артропластики, затем функциональные результаты начинали незначительно ухудшаться.

При более детальном разборе оказалось, что наиболее приемлемыми были результаты цементного эндопротезирования, а неудовлетворительными – результаты бесцементного эндопротезирования, $p < 0,01$ (рис. 7.9).

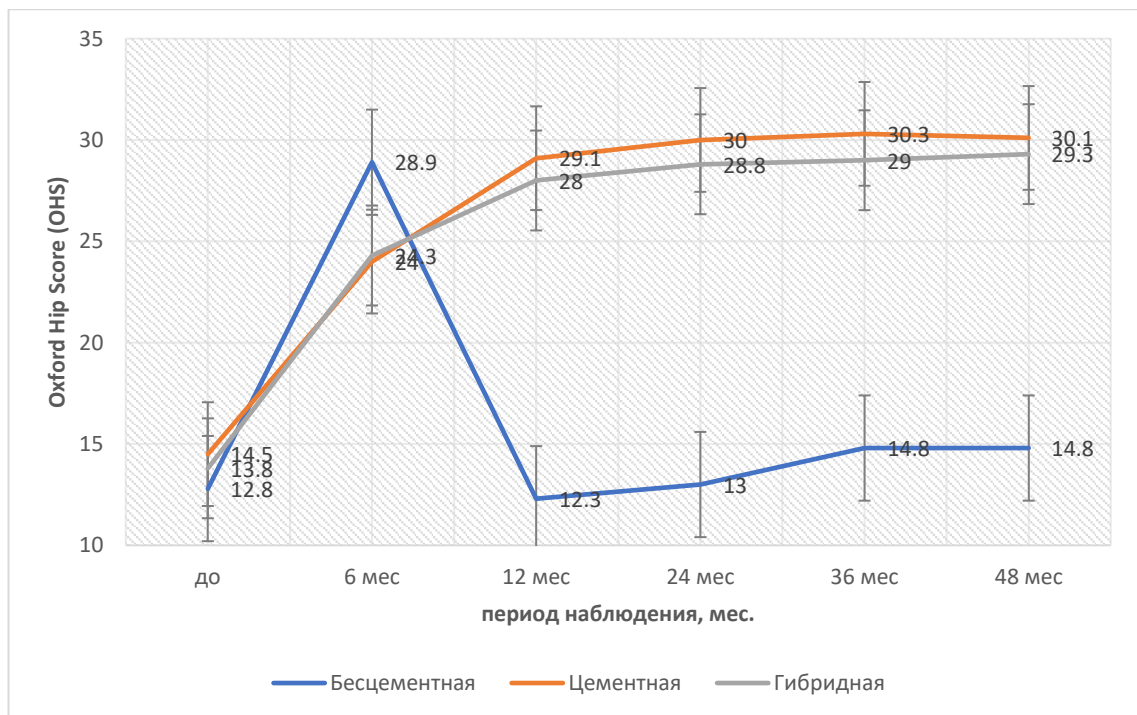


Рисунок 7.9. Динамика показателей по Oxford Hip Score в зависимости от типа фиксации эндопротеза тазобедренного сустава

Также необходимо отметить, что полученные результаты (при всех типах фиксации компонентов эндопротеза) по шкале OHS были существенно ниже (средние показатели OHS составили 24,3 (SD – 8,7) баллов через 6 месяцев и 28,0 (SD – 11,1) баллов через 24 месяца) в сравнении с литературными данными о результатах эндопротезирования больных обычной популяции. В публикации J.P. Martinez-Cano с соавторами (2017), проанализировавшими результаты первичной артропластики у 386 пациентов с различными заболеваниями тазобедренного сустава в течение 20 месяцев, сообщается о показателях по OHS в 37 (от 30 до 43) баллов через 6 месяцев и 42 (от 36 до 46) баллов через 12 месяцев.

Функциональные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава по шкале OHS улучшились у пациентов с цементной фиксацией 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. У 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, а с учетом малой выборки пациентов в нашем исследовании невозможно сделать вывод об эффективности методики бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава или ее отсутствии у пациентов, длительное время находящихся на хроническом гемодиализе.

Также был проведен сравнительный анализ результатов эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов, получавших гемодиализ, которым назначали

в периоперационном периоде активные метаболиты витамина D₃, и прочих пациентов данной группы исследования. Результаты, представленные на рисунке 7.10, свидетельствуют о незначительном улучшении средних показателей по OHS, начиная с 12-го месяца после эндопротезирования.

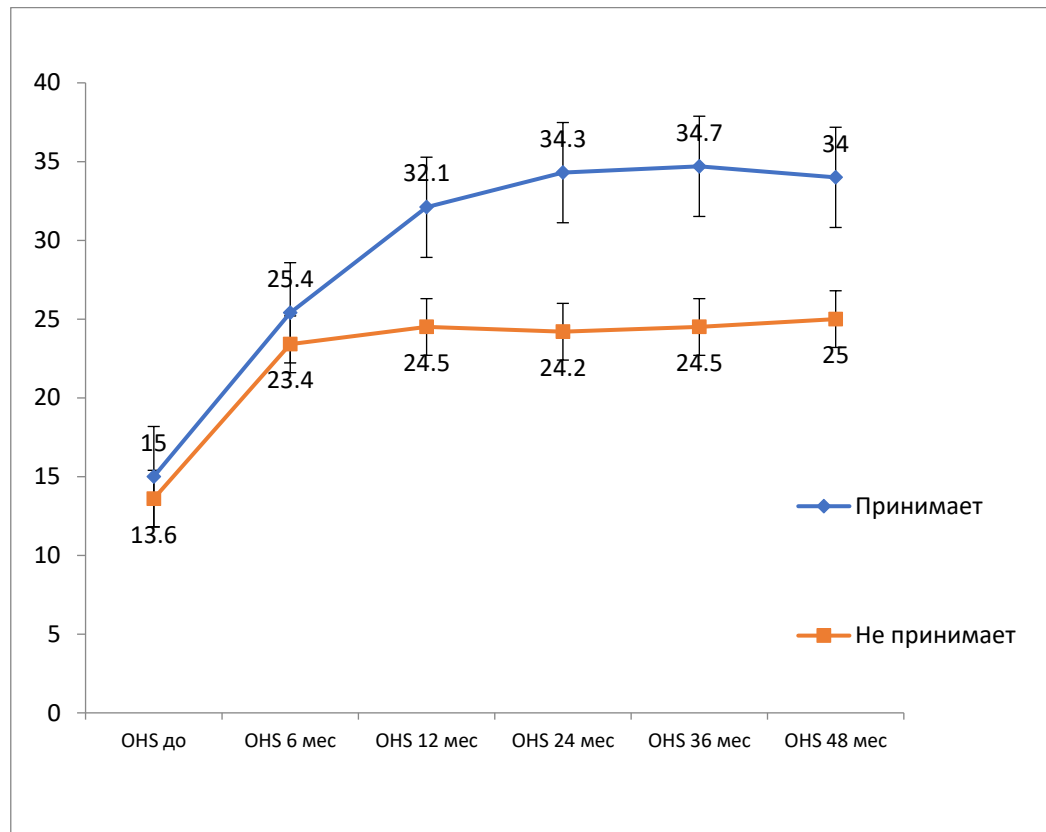


Рисунок 7.10. Показатели по OHS пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава, принимавших и не принимавших витамин D₃ в течение 6 месяцев

Кроме того, отмечена достоверная разница ($p < 0,05$) в выраженности болевого синдрома и степени зависимости от сторонней помощи в повседневной жизни по индексу Бартела после операции (табл. 7.4).

Также у больных, принимавших витамин D₃ в послеоперационном периоде, не отмечено летальных исходов.

Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов, принимавших и не принимавших витамин D в периоперационном периоде

Показатель	Принимали витамин D (N=37)	Не принимали витамин D (N=44)	Значение p
	N (SD)	N (SD)	
OHS до операции	15,0 (4,2)	13,6 (4,5)	P>0,05
OHS через 6 месяцев п/о	25,4 (9,0)	23,4 (8,4)	P>0,05
OHS через 12 месяцев п/о	32,1 (7,8)	24,5 (12,4)	P<0,01
OHS через 24 месяца п/о	34,3 (6,7)	24,2 (13,9)	P<0,01
OHS через 36 месяцев п/о	34,7 (6,6)	24,5 (14,0)	P<0,01
OHS через 48 месяцев п/о	34,0 (6,6)	25,0 (13,4)	P<0,01
ВАШ до операции	7,1 (0,8)	6,9 (1,2)	P>0,05
ВАШ после операции	0,9 (1,1)	1,6 (1,8)	P<0,05
Индекс Бартела до операции	59,1 (10,7)	50,2 (13,4)	P<0,01
Индекс Бартела после операции	76,1 (9,9)	66,6 (14,0)	P<0,001

При наличии выраженных костных дефектов дна вертлужной впадины при выполнении первичной артропластики тазобедренного сустава у больных с терминальной стадией ХБП нами был предложен «Способ замещения дефекта дна вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе», на который был получен патент РФ №2672370 от 07.02.2018 г. (рис. 7.11).

Сутью предложенного способа является локальное использование активной формы витамина D₃ (раствор альфакальцидола), который размещивается с губчатой ауто- или аллокостной крошкой в соотношении 3–5 мг (костная крошка) к 0,5–1,0 альфакальцидола. Кроме того, после выполнения импакционной костной пластики дна вертлужной впадины, непосредственно перед установкой ацетабулярного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, проводится облучение средневолновой ультрафиолетовой лампой (длина волны 200–300 нм,

количество энергии на фотон 3,94-4,43 эВ) интраоперационной раны, а также окружающей ее кожи в течение 2 минут.

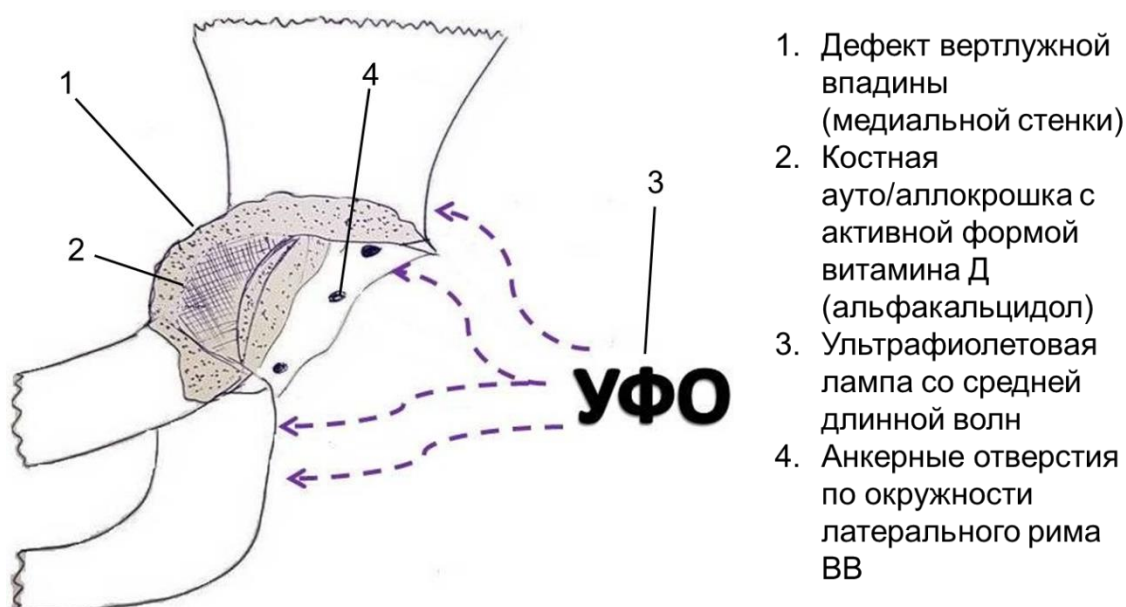


Рисунок 7.11. Способ замещения дефекта дна вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

Оказываемый эффект применения данного способа проявляется в усилении процессов ремоделирования и минерализации костной ткани за счет увеличения активности остеобластов, усиления метаболизма кальция в зоне дефекта и торможения костной резорбции.

Клиническим примером применения разработанного способа является наблюдение, представленное на рисунках 7.12 – 7.14.

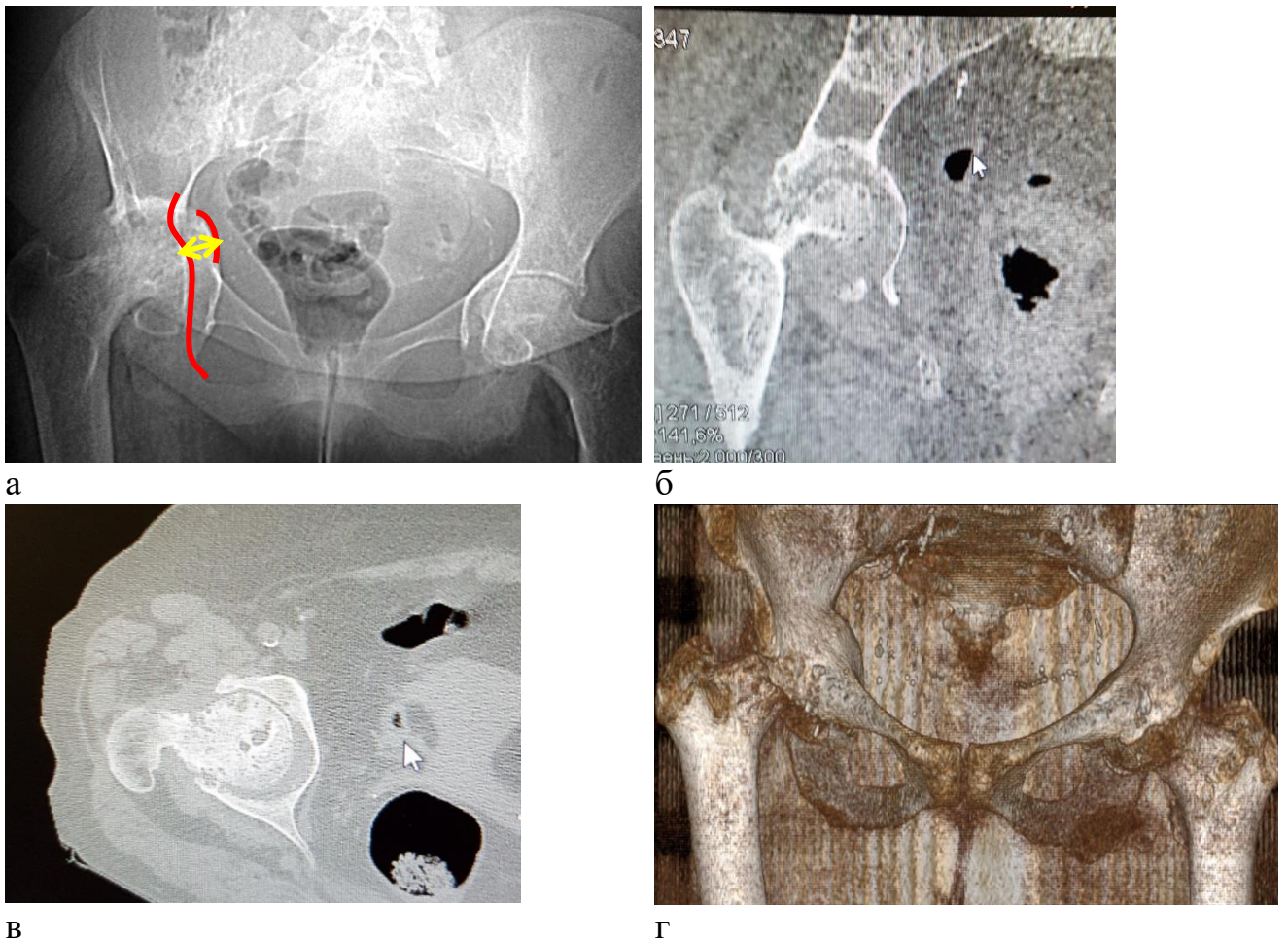
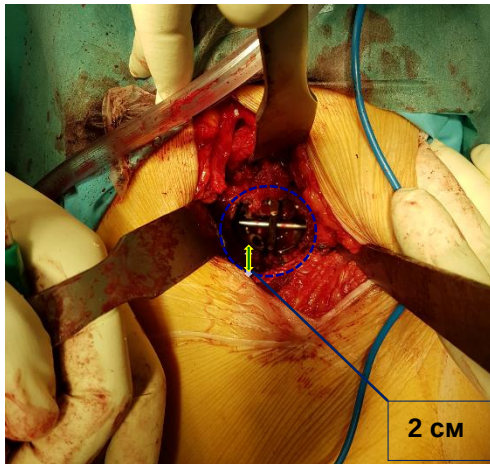
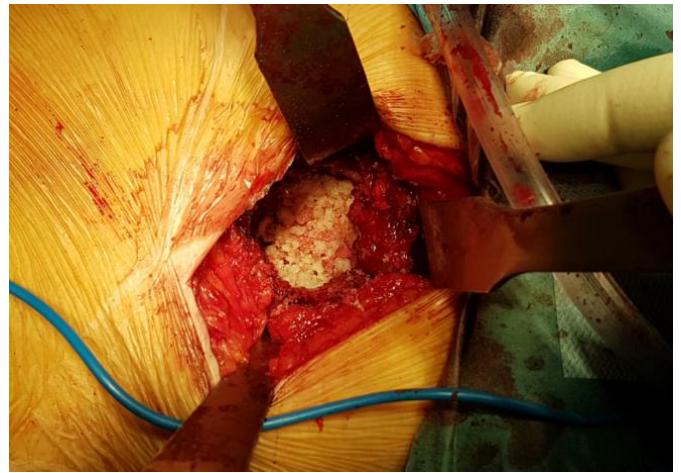


Рисунок 7.12. Предоперационные рентгенограммы и МСКТ таза пациента с протрузионным коксартрозом на фоне хронического гемодиализа:
 а – первичный обзорный снимок таза с выделенными линией Келлера и суставной поверхностью головки бедра; б – МСКТ таза в прямой проекции: определяется костная киста крыши вертлужной впадины; в – МСКТ таза в сагиттальной проекции, определяются множественные кисты головки бедра;
 г – 3D реконструкция правого тазобедренного сустава с протрузией головки бедра в полость малого таза

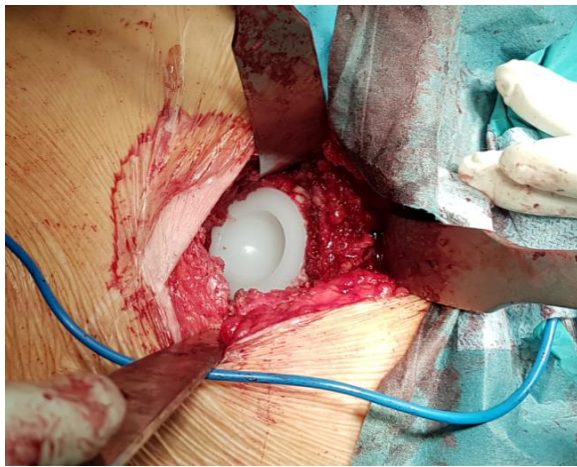
На послеоперационной рентгенограмме (рис. 7.13 г) отмечается адекватное заполнение дефекта дна вертлужной впадины, восстановление рентгенологических ориентиров длины обеих нижних конечностей, центра ротации головок правого и левого бедра, а также равномерный офсет правого и левого тазобедренного суставов.



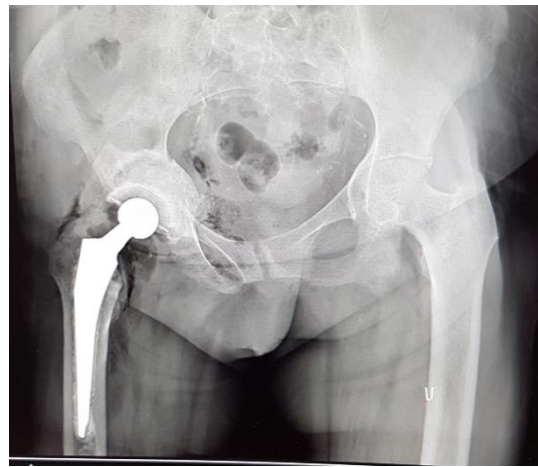
а



б



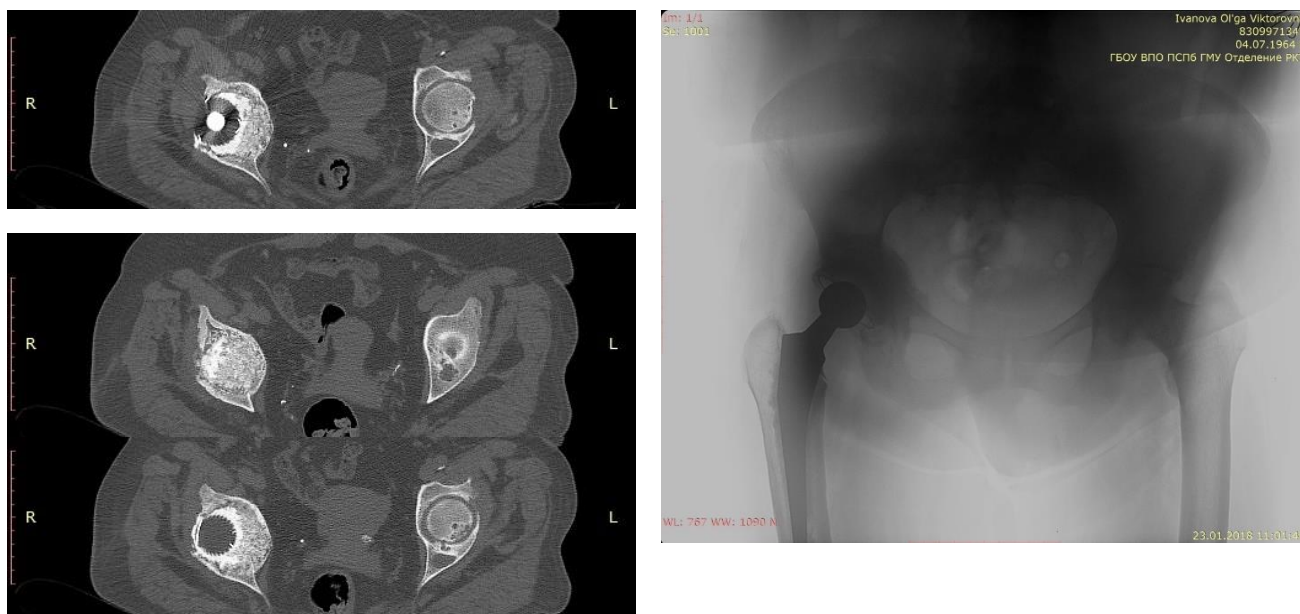
в



г

Рисунок 7.13. Этапы эндопротезирования протрузионного коксартроза у пациента с терминальной стадией ХБП: а – определение глубины дефекта вертлужной впадины (более 2 см); б – импакционная костная пластика дна вертлужной впадины по оригинальной методике (описание в тексте); в – вид после имплантации ацетабулярного цементного компонента; г – послеоперационная рентгенограмма

Через 4 месяца после тотального цементного эндопротезирования правого тазобедренного сустава на контрольных рентгенограммах таза, а также по данным СКТ отмечается ремоделирование костнопластического биоматериала дна вертлужной впадины, а также отсутствие признаков нестабильности ацетабулярного компонента эндопротеза (рису. 7.14).



а

б

Рис. 7.14. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава через 4 месяца после тотального цементного эндопротезирования с применением импакционной костной пластики: а – данные МСКТ (определяется хорошее ремоделирование костной аллогенной стружки); б – обзорный снимок таза

В главе, посвященной особенностям диагностики, нами было установлено, что у пациентов, длительное время находящихся на хроническом гемодиализе, в 41,4% случаев отмечается широкая форма костномозгового канала (по классификации Dogg). При наличии типа С формы канала бедренной кости и сопутствующей ренальной остеодистрофии очень часто возникают сложности при предоперационном планировании и выборе бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, а также интраоперационно при тестировании на пробном рашпиле и окончательной импакции. В таком случае, на наш взгляд, необходимо прибегать к технологии импакционной костной пластики проксимального отдела бедра для плотной фиксации имплантата при выполнении эндопротезирования. Нами также был разработан «Способ реконструкции проксимального отдела бедренной кости у пациентов, получающих хронический гемодиализ», на который получена приоритетная справка № 2019116091 от 24.05.2019. Способ заключается в локальном применении активной формы витамина D₃, смешиваемого

интраоперационно с губчатой аллокрошкой, а также применении костного цемента с фосфатом кальция.

Клинический пример применения данного способа представлен на рисунке 7.15. Пациенту И., 53 лет, находящемуся на хроническом гемодиализе более 25 лет, с диагнозом «двухсторонний атрофический ложный сустав шеек обеих бедренных костей (давность перелома правой бедренной кости 10 лет, левой бедренной кости – 12 лет)» выполнено последовательно цементное эндопротезирование правого и левого тазобедренного суставов.

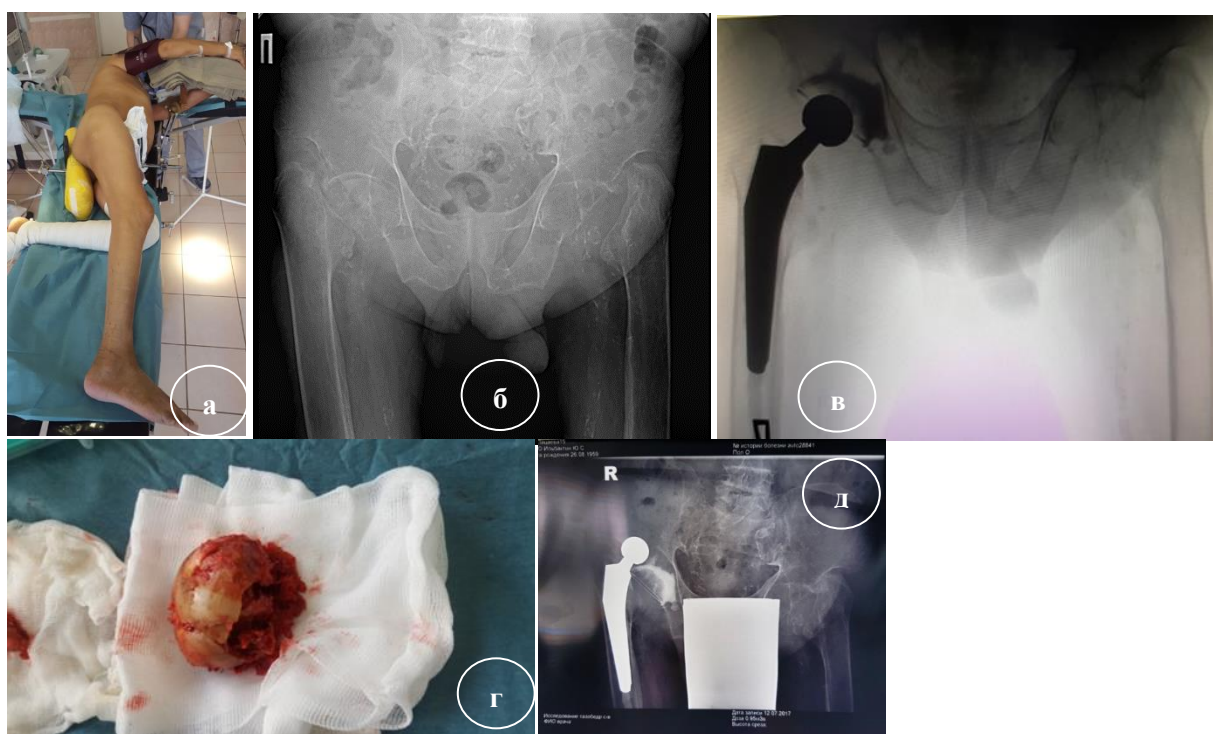


Рисунок 7.15. Первичные и послеоперационные рентгенограммы пациента И. 53 лет, более 25 лет находящегося на хроническом гемодиализе: а – вид пациента (обращает на себя внимание темно-бурый окрас кожных покровов, характерный для диализного амилоидоза); б – первичный обзорный снимок таза с тазобедренными суставами и ПОВ (тип С формы костномозгового канала обеих бедренных костей); в – послеоперационный снимок таза (справа имплантирован цементный эндопротез Мюллера); г – интраоперационное фото удаленной головки бедренной кости (темно-бурый цвет хрящевой ткани обусловлен отложениями амилоидных фракций, выраженная остеодистрофия губчатой костной ткани); д – рентгенограмма таза через 6 недель после операции с задним вывихом головки эндопротеза

После открытого устранения вывиха эндопротеза и увеличения офсета за счет большего размера головки, повторных вывихов не наблюдалось. Через 2 года пациент повторно поступил в клинику для выполнения первичного эндопротезирования левого тазобедренного сустава. С учетом допущенных во время предыдущего оперативного вмешательства ошибок была применена методика импакционной костной пластики ПОБ по разработанному способу (рисунок 7.16).

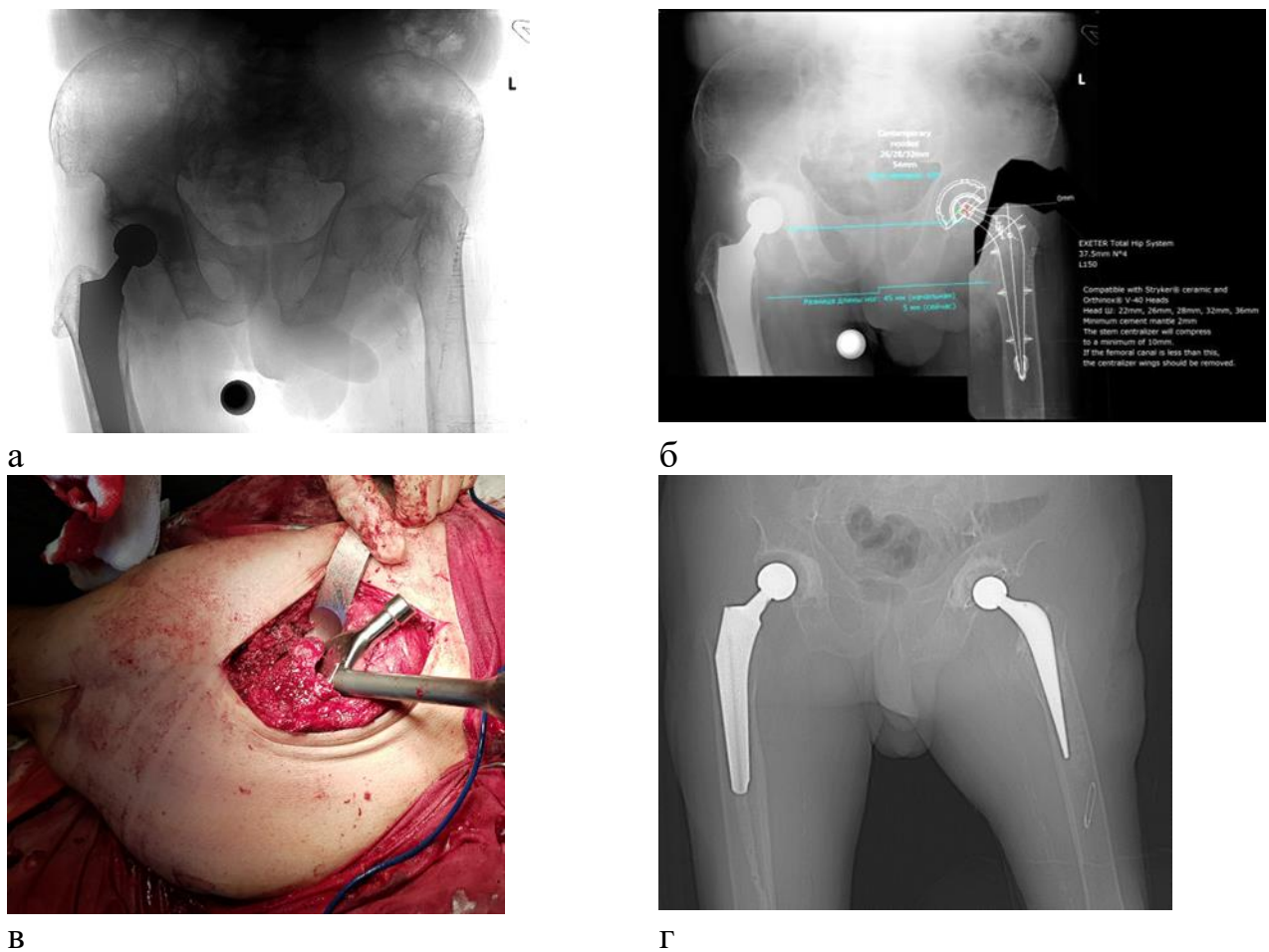


Рисунок 7.16. Рентгенограммы пациента И. 53 лет: а – через 2 года после первичного эндопротезирования правого тазобедренного сустава, перед вмешательством на левом тазобедренном суставе; б – предоперационное планирование; в – выполнение импакционной костной пластики на фантомном рашпиле; г – послеоперационная рентгенограмма

При анализе степени выраженности боли по 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. На рисунке 7.17 видно существенное снижение болевого синдрома (более чем на 80%) к концу первого года после операции по сравнению с предоперационным периодом.

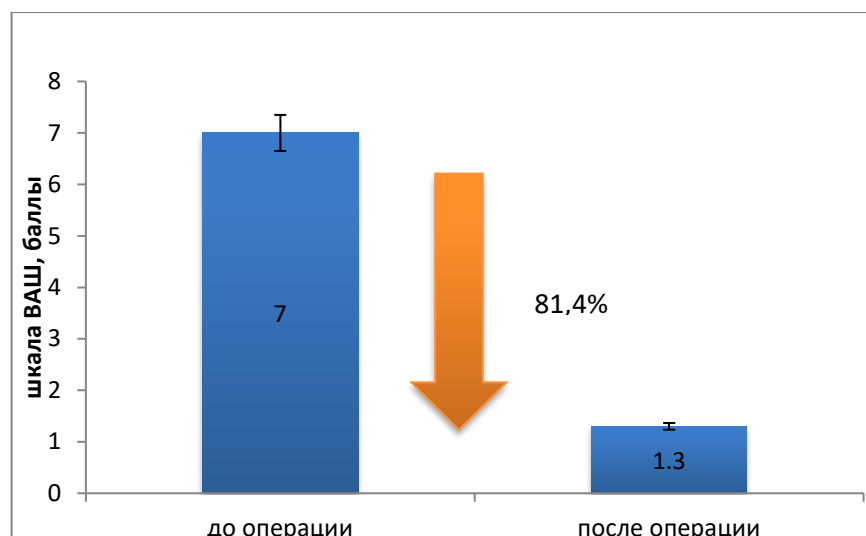


Рисунок 7.17. Динамика боли по ВАШ у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава

Однако детальный анализ выраженности боли в зависимости от типа фиксации эндопротеза тазобедренного сустава не выявил значимой разницы в интенсивности боли при применении бесцементных имплантов (табл. 7.5).

Таблица 7.5

Сравнительная характеристика степени выраженности боли по ВАШ в зависимости от типа фиксации компонентов эндопротеза

Показатель	Бесцементная		Цементная		Гибридная		Значение p между группами
	N чел	Me (SD)	N чел	Me (SD)	N чел	Me (SD)	
ВАШ до операции	4	6,8 (1,3)	53	6,9 (1,1)	24	7,2 (0,9)	$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г} > 0,05$
ВАШ после операции	4	2,0 (1,4)	53	1,2 (1,4)	24	1,5 (1,8)	$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г} > 0,05$
Значение p внутри группы	$P > 0,05$		$P < 0,001$		$P < 0,001$		

Такие результаты связаны, во-первых, с малым числом наблюдавшихся пациентов, которым выполнялось бесцементное эндопротезирование, а, во-вторых, с большим количеством осложнений у данных больных.

Результаты социальной адаптации и зависимость от сторонней помощи в повседневной жизни у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава были оценены с помощью индекса Бартела. Данная шкала изначально разрабатывалась для пациентов, перенесших инсульт (1955). Однако благодаря своей простоте и вариабельности она в полной мере может отражать состояние пациентов, отягощенных сопутствующей почечной патологией, после операции на тазобедренном и коленном суставах. На рисунке 7.18 отражены результаты анкетирования по индексу Бартела у пациентов 1-й группы исследования.

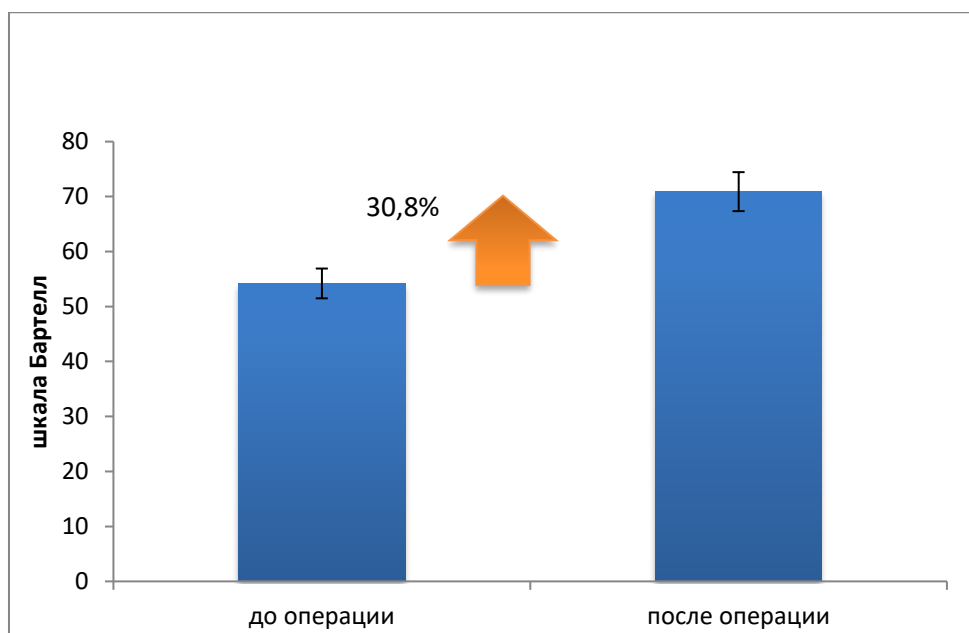


Рисунок 7.18. Динамика показателей шкалы социальной адаптации и зависимости в повседневной жизни от сторонней помощи по индексу Бартела у пациентов 1-й группы исследования (патология тазобедренного сустава)

Несмотря на то, что 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 (табл. 7.6).

Таблица 7.6

Изменение степени зависимости от сторонней помощи по шкале Бартела между группами с разными типами фиксации эндопротезов

Показатель	Бесцементная фиксация		Цементная фиксация		Гибридная фиксация		Значение р между группами
	N, чел	Me (SD)	N, чел	Me (SD)	N, чел	Me (SD)	
Индекс Бартела до операции	4	42,5 (14,4)	53	55,1 (13,2)	24	54,3 (11,6)	$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г}$ $>0,05$
Индекс Бартела после операции	4	66,0 (10,0)	53	71,4 (13,4)	24	70,6 (13,2)	$P_{б-ц}, P_{б-г}, P_{ц-г}$ $>0,05$
Значение р внутри группы	$P>0,05$		$P<0,001$		$P<0,001$		

7.3. Результаты эндопротезирования коленного сустава у пациентов, получавших хронический гемодиализ

Во второй группе исследования под наблюдением находилось 60 пациентов с патологией коленного сустава на фоне ренальной остеодистрофии. Из общего числа пациентов у 15 (25%) человек были диагностированы мягкотканые повреждения разгибательного аппарата коленного сустава: закрытые разрывы сухожилия четырехглавой мышцы бедра или сухожилия собственной связки надколенника, у 45 (75%) больных остеоартроз коленного сустава 2-й или 3-й стадии (по классификации Н.С. Косинской). 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. Подробному статистическому анализу подверглись результаты артропластики коленного сустава.

На рисунке 7.19 представлено распределение прооперированных пациентов с разными вариантами связанности эндопротезов коленного сустава на фоне варусных и вальгусных деформаций коленного сустава при терминальной стадии

ХБП. В 80% случаев (24 пациента) встречались варусные деформации, в 20% случаев (6 пациентов) – вальгусные. Полученные данные сопоставимы с общемировыми показателями, однако вальгусные отклонения встречались чаще по сравнению с больными обычной популяции (от 9 до 13%).

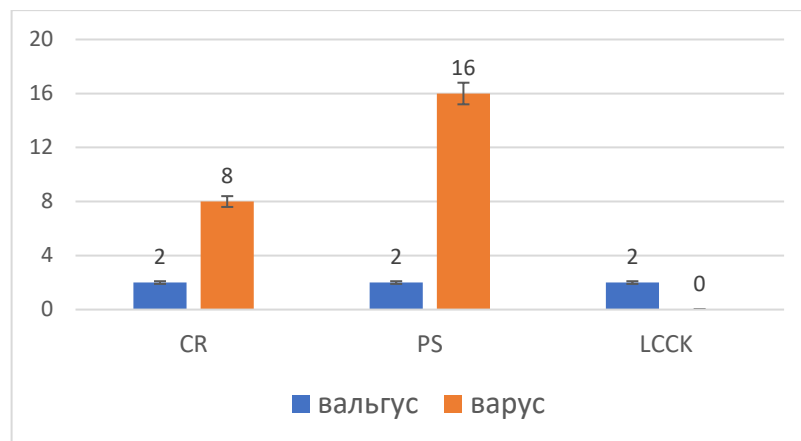


Рисунок 7.19. Распределение пациентов с применением различных вариантов вкладышей эндопротезов коленного сустава при варусных и вальгусных деформациях во время первичной артропластики

Кроме того, определен тип большеберцового компонента эндопротеза коленного сустава в зависимости от степени деформации (рис. 7.20).

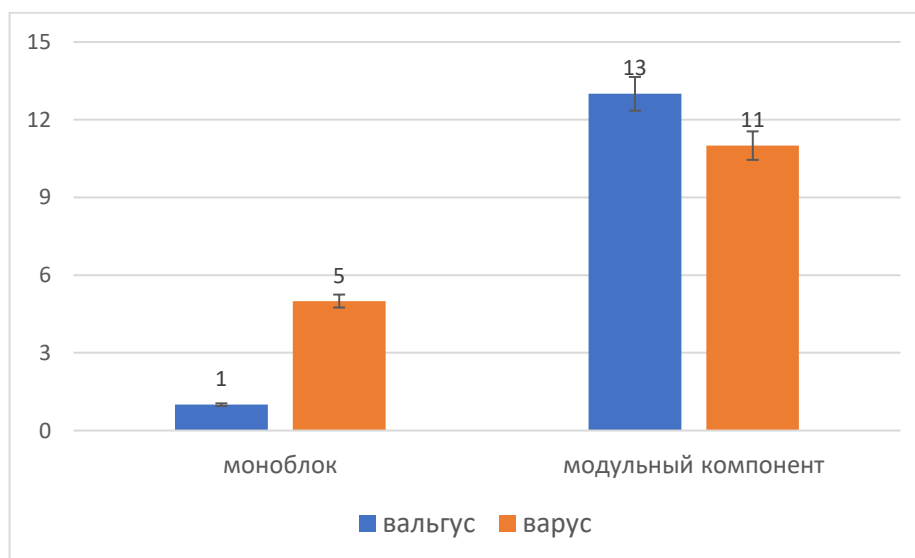


Рисунок 7.20. Степень подвижности большеберцового компонента эндопротеза в зависимости от типа деформации коленного сустава

Отличительной особенностью эндопротезирования коленного сустава у гемодиализных пациентов является использование модульных большеберцовых компонентов, которые обеспечивают распределение равномерных нагрузок между

Таблица 7.7

Основные показатели и статистическая значимость отличий в зависимости от степени связанности эндопротеза коленного сустава

Показатель	PS		LCCK		CR		p-значение
	N		N		N		
Пол: мужской женский	18	9 (50,0%) 9 (50,0%)	2	1 (50,0%) 1 (50,0%)	10	4 (40,0%) 6 (60,0%)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
Возраст	18	56,6 (9,2)	2	49,5 (26,2)	10	54,4 (5,0)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
Срок ГД до лечения	18	107,9 (58,2)	2	93,0 (8,5)	10	107,8 (89,3)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
Деформация: вальгус варус	18	2 (11,1%) 16 (88,9%)	2	2 (100,0%) 0 (0,0%)	10	2 (20,0%) 8 (80,0%)	$P_{PS-LCCK}$, $P_{LCCK-CR} < 0,01$ $P_{PS-CR} > 0,05$
Б/берцовый компонент: моноблок модульный	18	9 (50%) 9 (50%)	2	0 (0,0%) 2 (100,0%)	10	5 (50,0%) 5 (50,0%)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
ОКС до операции	18	10,7 (3,3)	2	8,0 (0,0)	10	10,2 (1,1)	$P_{PS-LCCK}$, $P_{PS-CR} > 0,05$ $P_{LCCK-CR} < 0,01$
ОКС 6 месяцев	18	23,8 (7,0)	2	24,0 (7,1)	10	23,3 (5,7)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
ОКС 12 месяцев	18	28,7 (10,3)	2	27,5 (12,0)	10	27,0 (10,5)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
ОКС 24 месяцев	18	29,3 (12,0)	2	28,5 (10,6)	10	28,0 (10,7)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
ОКС 36 месяцев	18	28,6 (12,3)	2	29,5 (10,6)	10	26,7 (11,1)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
ОКС 48 месяцев	18	28,6 (12,1)	2	29,5 (10,6)	10	26,9 (11,5)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
ВАШ до операции	18	7,2 (0,9)	2	8,0 (1,4)	10	7,3 (0,7)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
ВАШ после операции	18	1,5 (1,7)	2	1,5 (0,7)	10	1,1 (1,2)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
Индекс Бартела до операции	18	62,8 (14,4)	2	54,0 (21,2)	10	65,1 (14,8)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$
Индекс Бартела после операции	18	71,2 (16,3)	2	69,0 (26,9)	10	72,6 (13,5)	$P_{PS-LCCK}$, P_{PS-CR} , $P_{LCCK-CR} > 0,05$

Как видно из представленной таблицы, пациенты с различной степенью связанности компонентов эндопротеза коленного сустава статистически не отличались между собой по гендерно-возрастному составу, а также ближайшим и среднесрочным результатам оперативного лечения. Значимые отличия ($p < 0,05$) получены только между типом деформации (варус/вальгус) и частотой имплантаций более связанных металлоконструкций (PS и LССК). Необходимость в усилении связанности большеберцового компонента относительно бедренного за счет выступа на вкладыше (PS или LССК прокладка) было обусловлено плохим состоянием мягкотканых параартикулярных тканей, в первую очередь мышц и коллатеральных связок, что не обеспечивало стабильности сустава во фронтальной плоскости. Разволокнение мышечных волокон и потеря их эластичности, связанные с дефицитом витамина D₃, а также отложение вдоль миофибрилл фрагментов белковых фракций амилоида характерно для пациентов, длительное время находящихся на хроническом гемодиализе.

На рисунке 7.22 представлена фотография после артротомии коленного сустава, пораженного амилоидозом, у пациента с терминальной стадией ХБП.

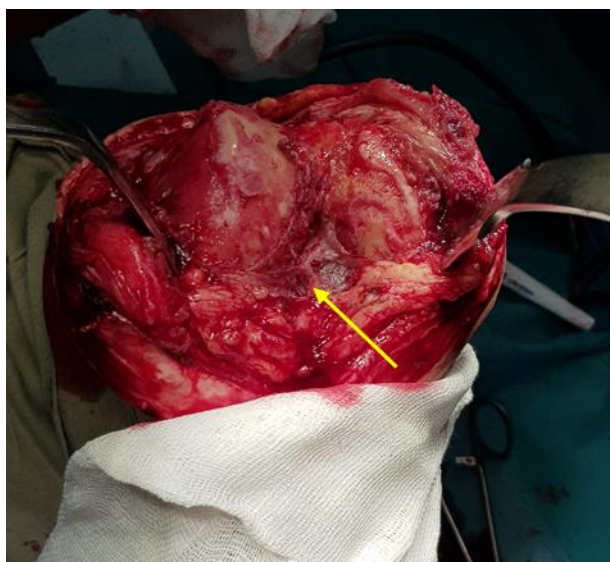
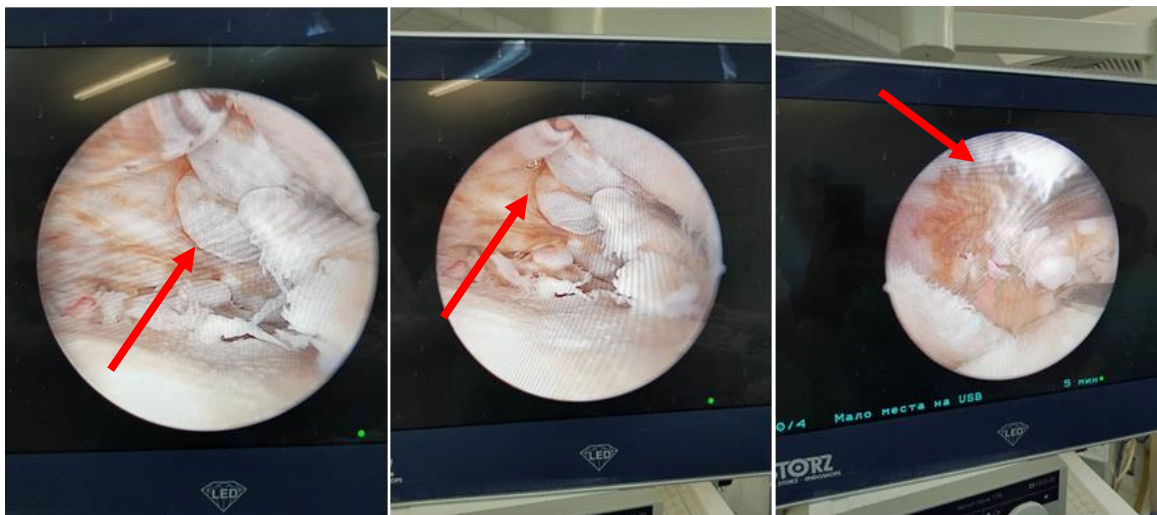


Рисунок 7.22. Вид коленного сустава (после артротомии), пораженного амилоидозом у пациента, длительное время находящегося на хроническом гемодиализе. Стрелкой указано отложение белковых фракций бета-2-микроглобулина

Имплантация более связанных систем при эндопротезировании коленного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, может быть продемонстрирована на клиническом примере (7.23 – 7.25).



Рисунок 7.23. Рентгенограммы и данные МСКТ пациента М., 27 лет с терминальной стадией ХБП (гемодиализ в течение 5 лет): а – первичные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях: определяется вальгусная деформация бедренной кости; б, в – МСКТ в прямой и аксиальной проекциях: определяется значительный дефект (1,5 x 1,0 см) задне-латерального отдела наружного мыщелка бедренной кости



Вид материала	Операционный материал
Исследование №	О 18-9933
Клинический диагноз	M19.9 Артроз неуточненный
Микроскопическое описание:	В материале фрагменты хрящевой ткани с <u>дистрофическими изменениями</u> и фиброзно-жировой ткани с очаговыми мелкими <u>скоплениями лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток</u>.
Результат бактериологического исследования	В материале рост микрофлоры отсутствует

Рисунок 7.24. Этап артроскопической диагностики правого коленного сустава пациента. Определяется огромное количество хондральных тел по всей суставной поверхности мыщелков бедренной кости, разволокнение и ворсинчатость хрящевой ткани (указано стрелками).

Данная картина более характерна для болезни Кенига (рассекающий остеохондрит латерального мыщелка бедренной кости)

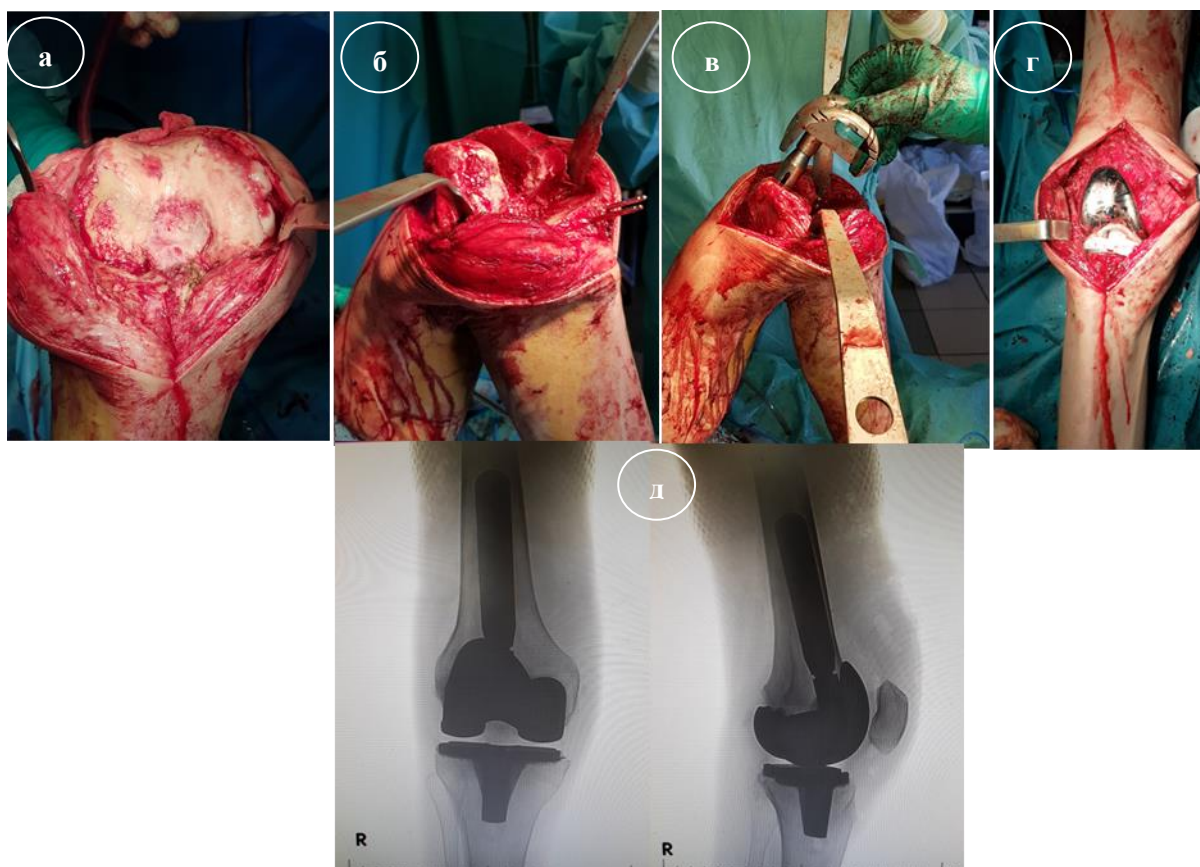


Рисунок 7.25. Этапы сложного случая первичного эндопротезирования правого коленного сустава пациента с вальгусным гонартрозом: а – общий вид коленного сустава после артротомии; б – определение величины дефекта наружного мыщелка бедренной кости после выполнения опилов; в, г – тестовая и окончательная имплантация эндопротеза с вкладышем PS (posterior stabilized); д – послеоперационные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях

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 у больных обычной популяции. В течение первых 12 месяцев с достоверностью $p < 0,05$ показатели OKS улучшались в среднем до 28,1 (SD – 10,1) баллов (рис. 7.26 – 7.28).

Однако анализ показал, что результаты от 20 до 29 баллов (по 48-балльной шкале OKS) являются только лишь удовлетворительными, в то время как результаты от 30 до 39 баллов – хорошими и от 40 до 48 баллов – отличными.

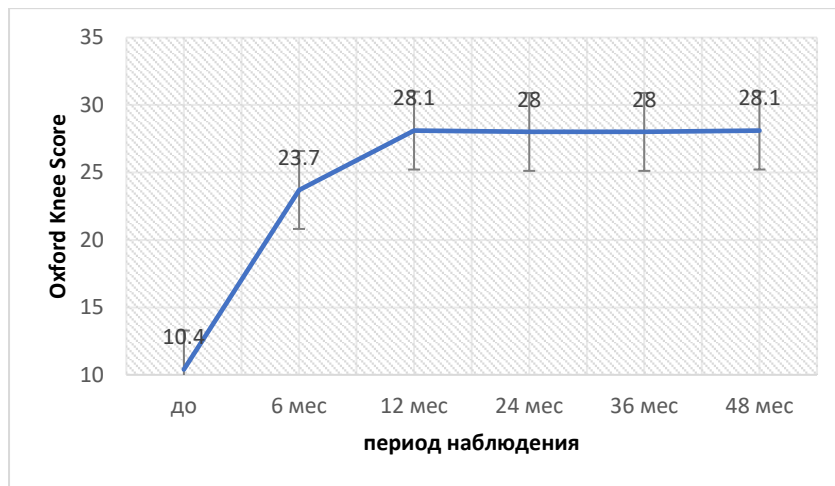


Рисунок 7.26. Динамика показателей по OKS у всех пациентов, которым выполнялось эндопротезирование коленного сустава

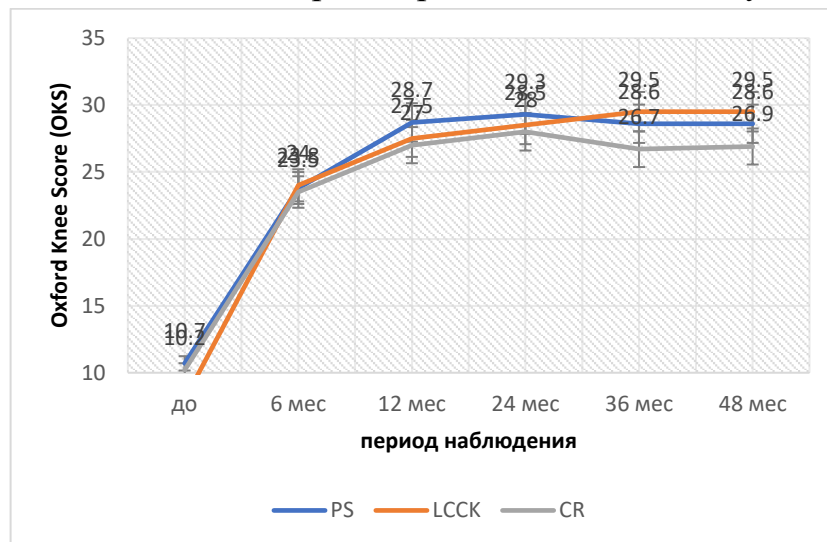


Рисунок 7.27. Динамика показателей по OKS в зависимости от степени связанности эндопротеза коленного сустава

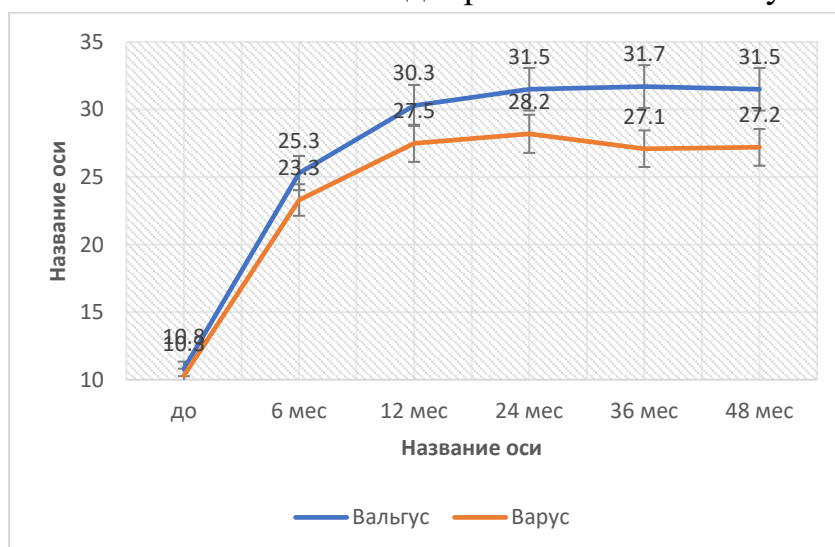


Рисунок 7.28. Динамика показателей по OKS в зависимости от типа деформации

В таблице 7.8 отражены статистические различия между показателями по OKS оперированных пациентов в течение всего срока наблюдения.

Таблица 7.8

Динамика средних показателей OKS в течение всего срока наблюдения у гемодиализных пациентов, которым выполнялось эндопротезирование коленного сустава, N (SD)

N	До операции	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	Значение p
30	10,4 (2,7)	23,7 (6,4)	28,1 (10,1)	28,8 (11,2)	28,0 (11,5)	28,1 (11,5)	Все между собой P<0,05 , кроме P ₁₂₋₂₄ , P ₁₂₋₃₆ , P ₁₂₋₄₈ , P ₂₄₋₃₆ , P ₂₄₋₄₈ , P ₃₆₋₄₈ > 0,05

В первые 6 месяцев после первичного эндопротезирования коленного сустава функциональные показатели по шкале OKS улучшались в среднем на 13,3 балла (или на 127,9%), затем динамика улучшения показателей снижалась и составляла 4,4 балла (или 18,6%) с 6-го по 12-й месяц; 0,7 балла (или 0,4%) с 12-го по 24-й месяц. После 24-го месяца с момента оперативного вмешательства отмечено незначительное ухудшение показателей по шкале OKS (на 0,8 баллов или 0,4%).

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% (рис. 7.29).

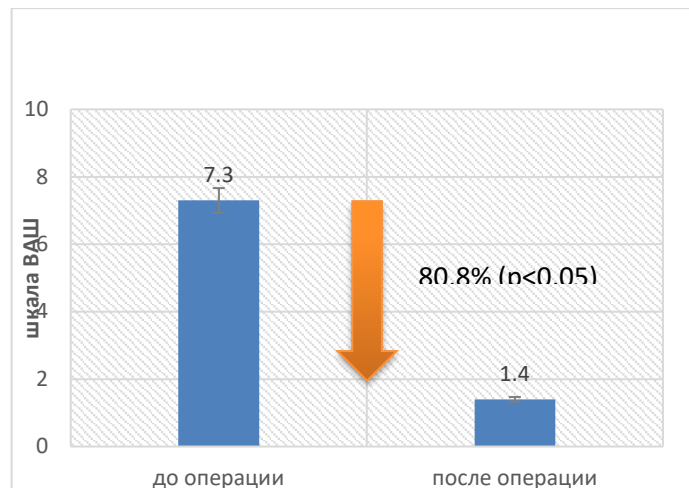


Рисунок 7.29. Динамика выраженности боли по ВАШ после эндопротезирования коленного сустава

Достоверной разницы в изменениях степени выраженности боли по ВАШ между типами деформаций (варус/вальгус) и типами связанности имплантированных эндопротезов (CR, PS, LCCK) получено не было ($p>0,05$). 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 (рис. 7.30).

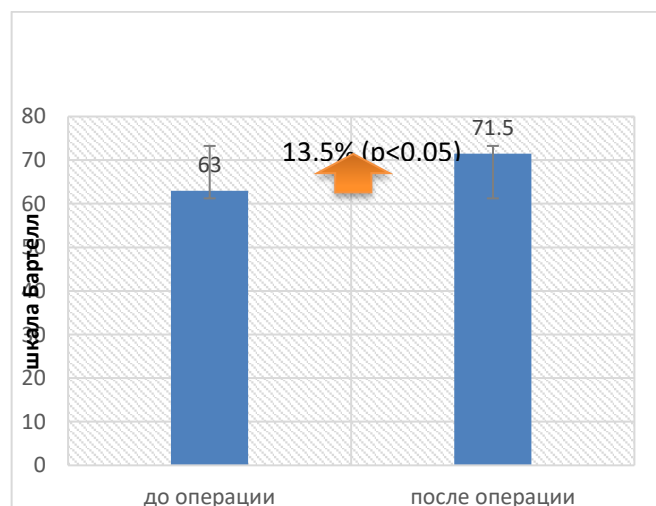


Рисунок 7.30. Динамика степени социальной адаптации и зависимости в повседневной жизни (индекс Бартела) у пациентов с деформирующим артрозом до и после эндопротезирования коленного сустава

После обработки всех результатов эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов интересно было сравнить полученные данные между двумя группами. В таблице 7.9 приведены результаты сравнительного анализа основным изучаемых показателей у пациентов двух групп исследования.

Таблица 7.9

Сравнение показателей по шкалам OHS/OKS, ВАШ и индексу Бартела после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

Показатель	ЭП ТБС (I группа), N=81 (SD)	ЭП КС (II группа), N=30 (SD)	Значение p
OHS/OKS до операции	14,2 (4,4)	10,4 (2,7)	P<0,001
OHS/OKS 6 мес.	24,3 (8,7)	23,7 (6,4)	P>0,05
OHS/OKS 12 мес.	28,0 (11,1)	28,1 (10,1)	P>0,05
OHS/OKS 24 мес.	28,8 (12,3)	28,8 (11,2)	P>0,05
OHS/OKS 36 мес.	29,1 (12,3)	28,0 (11,5)	P>0,05
OHS/OKS 48 мес.	29,1 (11,7)	28,1 (11,5)	P>0,05
ВАШ до операции	7,0 (1,0)	7,3 (0,9)	P>0,05
ВАШ после операции	1,3 (1,6)	1,4 (1,5)	P>0,05
Индекс Бартела до операции	54,2 (12,9)	63,0 (14,6)	P<0,001
Индекс Бартела после операции	70,9 (13,1)	71,5 (15,4)	P>0,05

Как видно из представленной таблицы, по таким показателям, как OHS/OKS, ВАШ и индекс Бартела после оперативного лечения результаты статистически не отличались между 1-й и 2-й группами. При этом достоверная разница получена только в функциональных показателях по шкале OHS/OKS и Бартела до операции, что свидетельствует о более выраженном ограничении пациентов, получающих хронический гемодиализ с патологией коленного сустава, а также большей зависимости от сторонней помощи при патологии тазобедренного сустава.

7.4. Алгоритм периоперационного ведения пациента с терминальной стадией почечной недостаточности при выполнении эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Одной из приоритетных задач исследования являлась разработка периоперационного алгоритма эндопротезирования крупных суставов (тазобедренного и коленного), который бы учитывал риск развития послеоперационных общесоматических и ортопедических осложнений. С этой целью были проанализированы результаты первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов 126 пациентов (1-я и 2-я группы), находившихся на хроническом гемодиализе. У 53 (42,06%) человек отмечались различные осложнения.

В предыдущих главах подробно были изучены данные лабораторных и инструментальных исследований, изменения в которых увеличивают риски осложнений. Ключевыми показателями являлись уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D₃. При определении пороговых значений этих показателей был рассчитан относительный риск развития осложнений с отношением шансов с различной степенью тяжести гиперпаратиреоза и дефицита витамина D₃.

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 RR развития осложнений снижался и составлял – 2,522 (95% ДИ 1,315–4,832), OR = 4,152 (95% ДИ 1,716–10,047).

При уровне витамина D₃ от 30 нг/мл до 40 нг/мл RR развития осложнений был еще ниже и составлял 1,774 (95% ДИ 0,652–4,828), OR = 2,391 (95% ДИ 0,165–9,291).

Таким же образом был произведен расчет относительного риска осложнений при различных показателях паратиреоидного гормона. Из 126 человек уровень ПТГ

более 800 пг/мл был у 18 (14,3%) человек. Относительный риск развития осложнений при ПТГ более 800 пг/мл составлял 3,59 (95% ДИ 1,615–7,979), отношение шансов = 4,922 (95% ДИ 1,877–12,908).

Относительный риск развития осложнений при ПТГ от 600 до 800 пг/мл имел тенденцию к снижению и составил 2,437 (95% ДИ 1,363–4,356), OR = 3,538 (95% ДИ 1,576–7,947). Относительный риск развития осложнений при ПТГ менее 600 пг/мл составил 1,297 (95% ДИ 1,532–3,444), отношение шансов = 2,728 (95% ДИ 1,177–10,268).

Таким образом, прослеживается четкая связь между уровнем паратиреоидного гормона, а также дефицитом витамина D₃ и увеличением риска осложнений. Пороговое значение уровня витамина D₃ составляет 20 нг/мл, при уменьшении показателей ниже этого уровня риск развития осложнений увеличивается в 3,1 раз. Пороговое значение для показателя паратиреоидного гормона составляет 800 пг/мл. При увеличении уровня ПТГ более 800 пг/мл риск развития осложнений увеличивается в 3,5 раза. Кроме того, между средними показателями витамина D₃, а также паратиреоидного гормона и наличием любых послеоперационных осложнений получена статистически значимая разница ($p < 0,001$ по критерию Стьюдента), что продемонстрировано на рисунках 7.31 и 7.32.

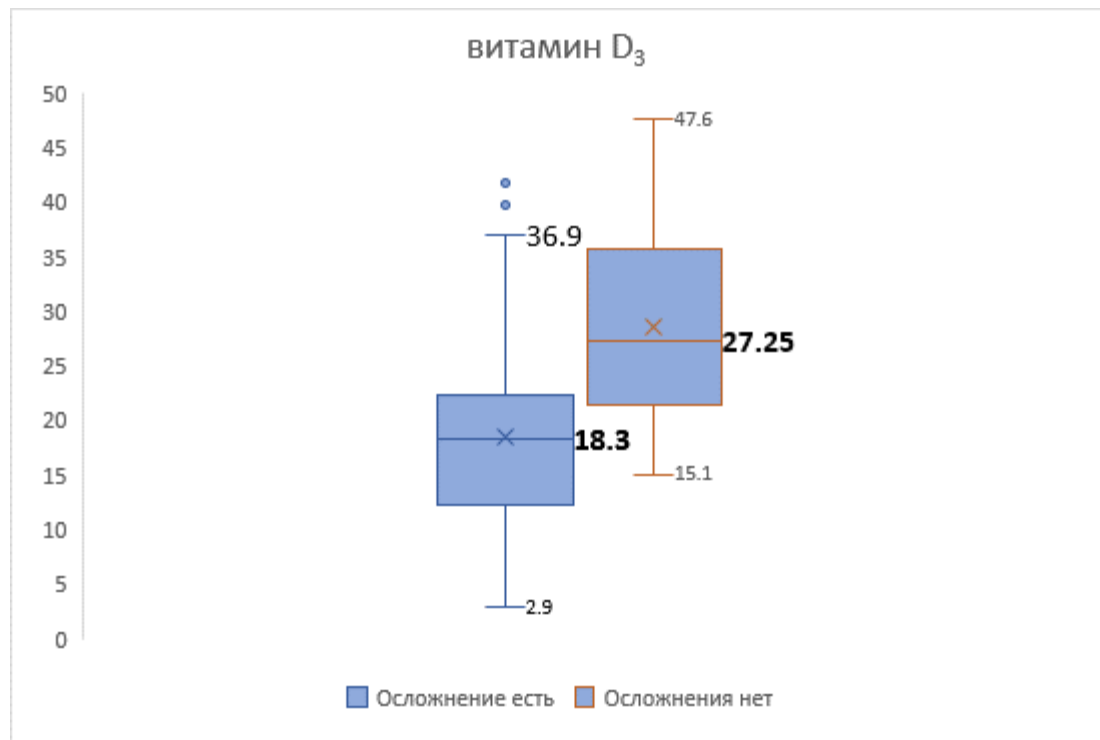


Рисунок 7.31. Зависимость частоты развития осложнений от величины витамина D₃ в сыворотке крови ($p < 0,001$)

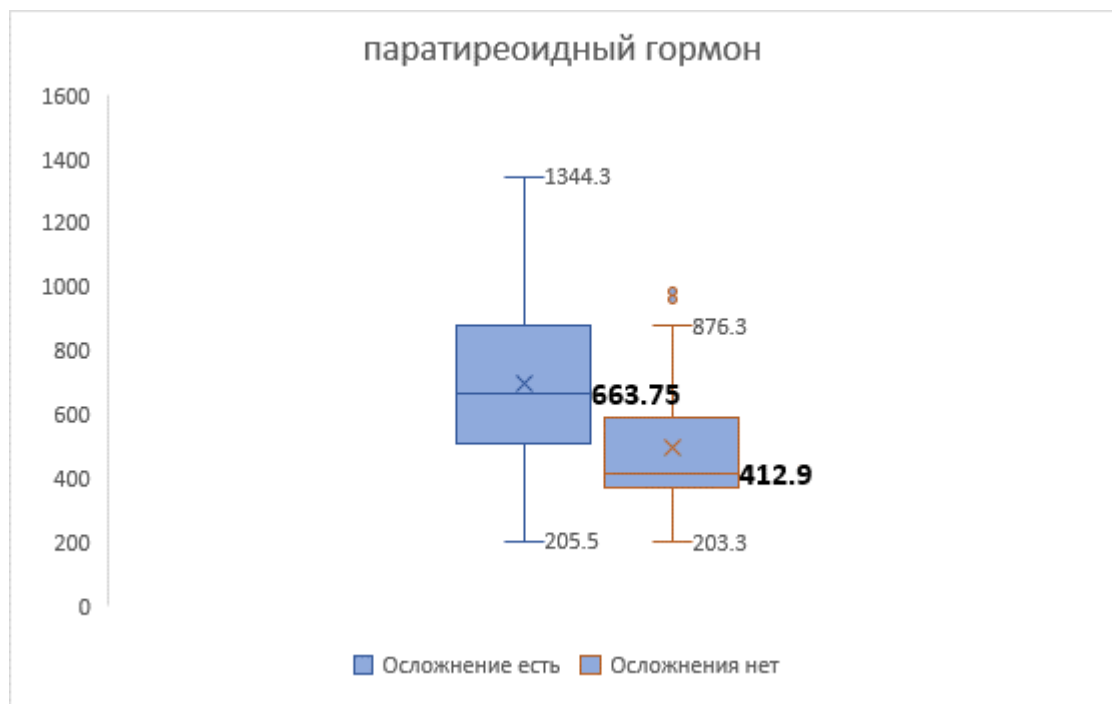


Рисунок 7.32 Зависимость частоты развития осложнений от показателей уровня паратиреоидного гормона ($p < 0,001$)

Также обнаружена прямая корреляционная связь умеренной силы по критерию Пирсона ($r^2=0,663$; $p<0,05$) между функциональными показателями по шкале Oxford и уровнем витамина D₃ в сыворотке крови после операции (рис. 7.33). Чем ниже уровень витамина D₃ в послеоперационных анализах пациента, находящегося на хроническом гемодиализе, тем хуже функциональные результаты.

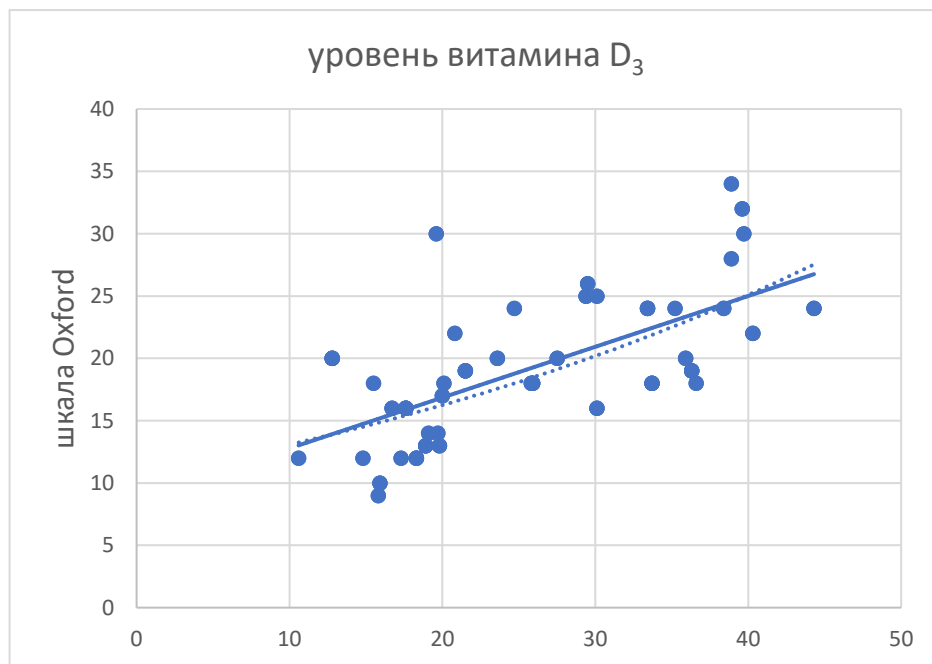


Рисунок 7.33. Показатели корреляции Пирсона ($r^{xy}=0,663$) между величиной сывороточного уровня витамина D₃ и функциональным результатом по шкале Oxford

Учитывая данные показатели, нами был разработан алгоритм периоперационного ведения больного, находящегося на хроническом гемодиализе, при выполнении первичного эндопротезирования тазобедренного и/или коленного сустава (рис. 7.34).

При применении витамина D₃ в высоких дозах в периоперационном периоде, относительный риск ортопедических осложнений (инфекции, осложнения, связанные с нестабильностью имплантатов, перипротезные переломы) снижается в 1,58 раза (95% ДИ 0,99-2,5; $p\leq 0,05$), с отношением шансов 3,2 (95% ДИ 1,58-6,48; $p<0,05$).

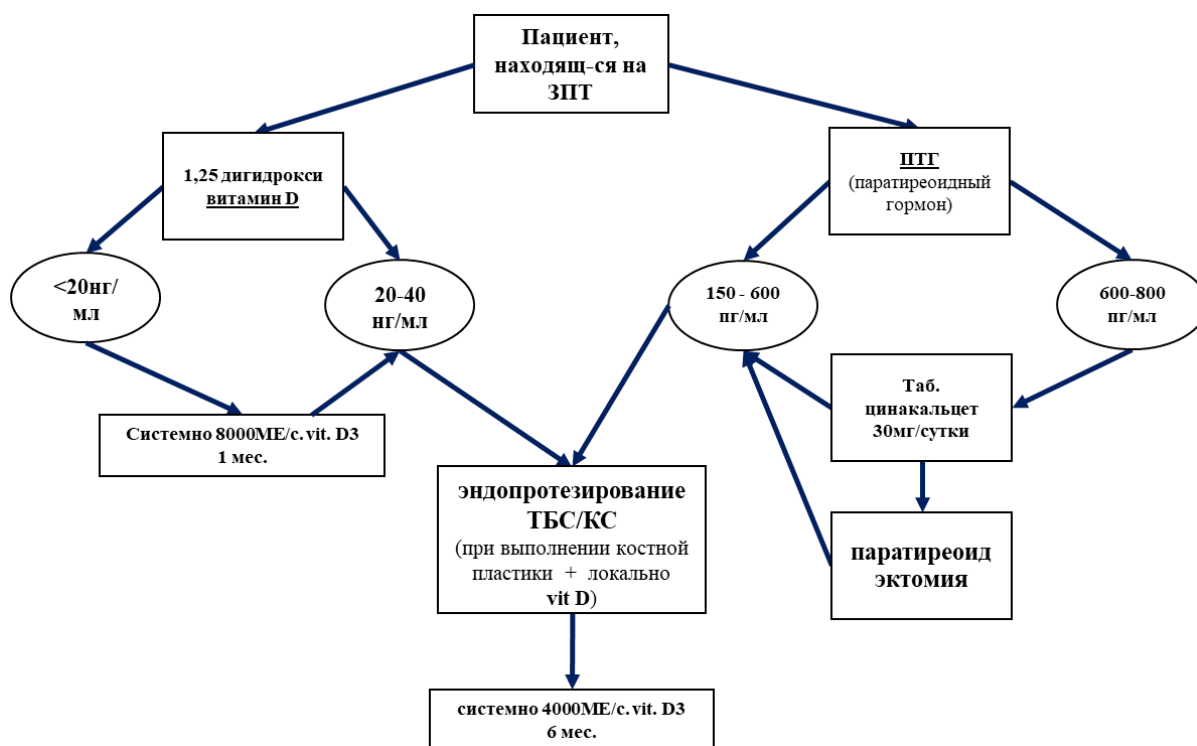


Рисунок 7.34. Алгоритм периоперационного ведения больного, находящегося на хроническом гемодиализе, при выполнении эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

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, удастся 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 кальцимиметиков (таблетки цинакальцет 30 мг/сутки), либо путем выполнения паратиреоидэктомии. Необходимо также отметить, что при сложных случаях первичного эндопротезирования тазобедренного или коленных 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. 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.

7.5. Результаты применения различных видов остеосинтеза при переломах костей верхних и нижних конечностей у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

Из общего количества пациентов 3-й 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%), переломы стопы и области голеностопного сустава (13%) (рис. 7.35). Полученные в исследовании данные полностью сопоставимы с представленными в литературных источниках частоте и локализации патологических переломов у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.

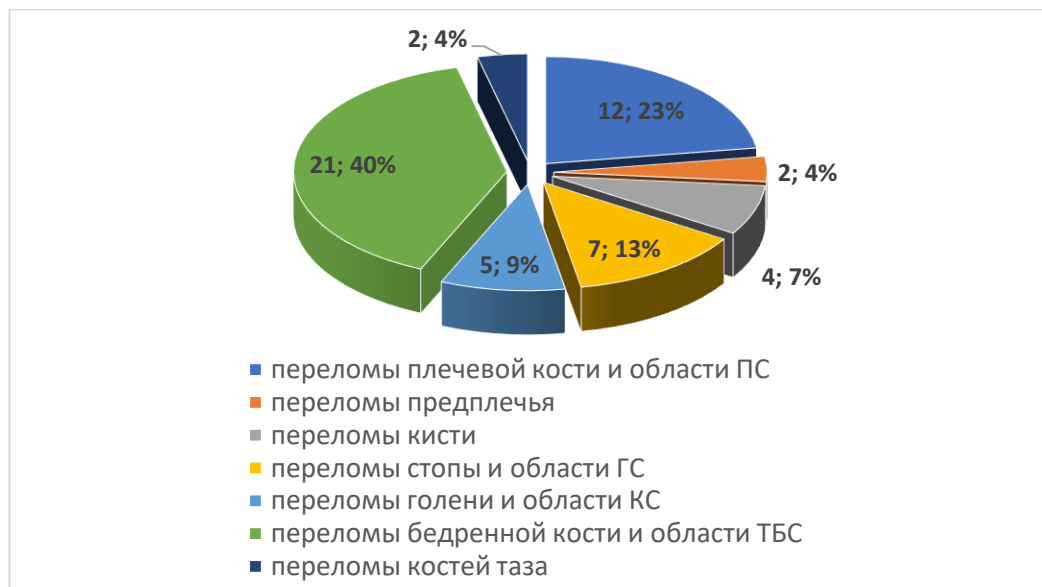


Рисунок 7.35 Локализации переломов в 3-й группе исследования

В структуре выполненных операций на костях верхних и нижних конечностей преобладали метод накостного остеосинтеза над интрамедуллярным (рис. 7.36). Однако при детальном изучении видов остеосинтеза в зависимости от

локализации переломов оказалось, что на долю накостного и интрамедуллярного остеосинтезов при переломах бедренной кости приходилось 47,6% и 52,4% соответственно (рис. 7.37).



Рисунок 7.36. Структура выполненных оперативных вмешательств пациентам 3-й группы исследования

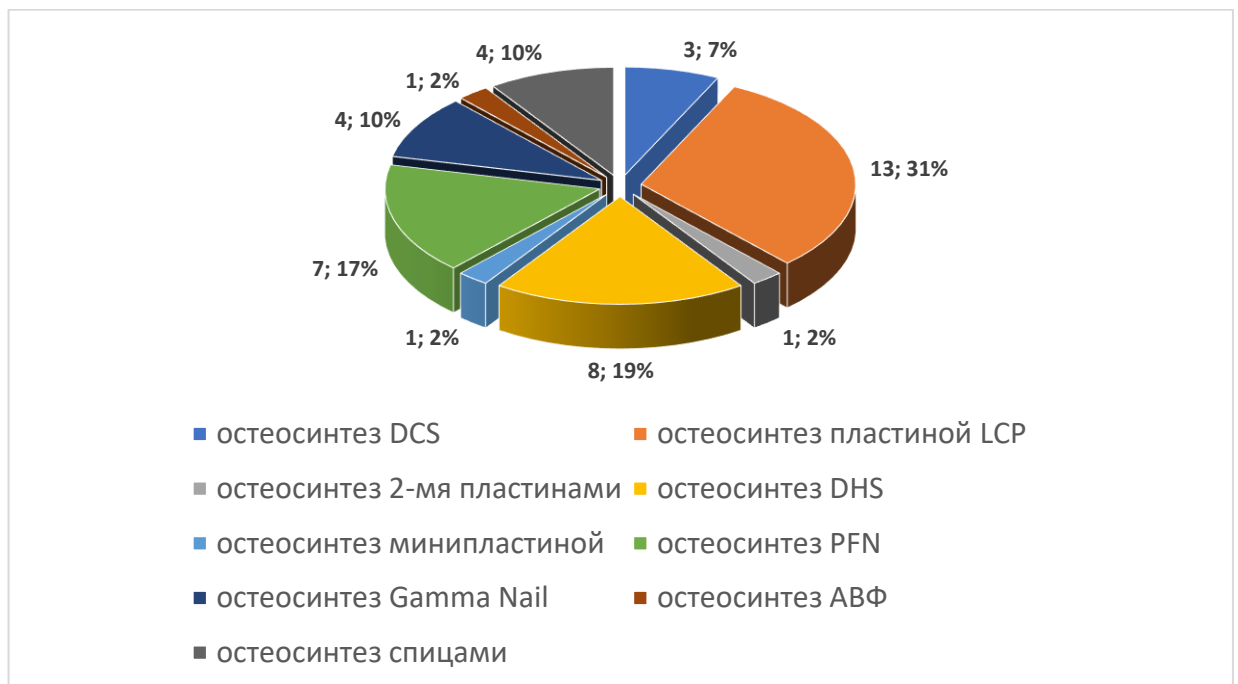


Рисунок 7.37. Структура методов остеосинтеза в 3-й группе исследования

При правильном выборе тактики оперативного лечения в зависимости от степени выраженности ренальной остеодистрофии, классификационного типа перелома, оснащения операционной необходимым оборудованием и имплантатами результат лечения всегда более прогнозируемым. На рисунке 7.38 представлен

клинический пример интрамедуллярного остеосинтеза проксимальным бедренным стержнем, выполненного в первые 24 часа с момента поступления в стационар пациента с выраженной остеомалацией и метастатической кальцификацией бедренных артерий с обеих сторон.

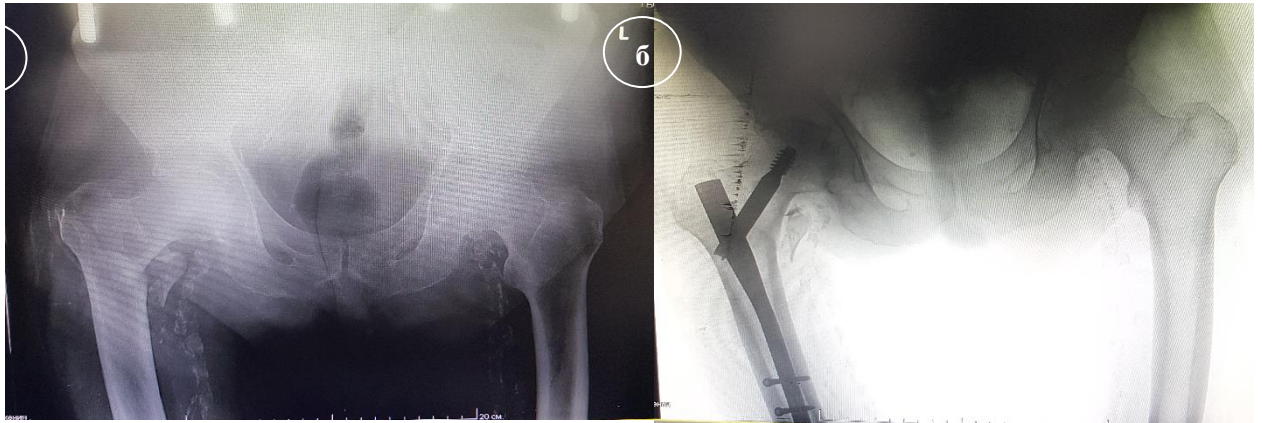


Рисунок 7.38. Рентгенограммы пациента Г., 72 лет, поступившего с диагнозом «закрытый чрезвертельный перелом правой бедренной кости со смещением»: а – первичные рентгенограммы – определяется метастатическая кальцификация по всей протяженности бедренных артерий с обеих сторон;
б – послеоперационная рентгенограмма через 2 дня

Учитывая небольшую выборку пациентов 3-й группы исследования, при детализации по локализациям переломов и применявшихся методик остеосинтеза с целью получения статистически значимых отличий в анализе полученных результатов решено было разделить все повреждения на две большие подгруппы: переломы верхних и нижних конечностей. Средние сроки получения гемодиализа до травмы верхней конечности составили 97,2 (SD – 59,3) месяца, до травмы нижней конечности – 133,0 (SD – 48,3) месяца ($p < 0,001$).

Таким образом, с увеличением срока нахождения на ЗПТ в первые 7–8 лет увеличивается риск получения перелома верхней конечности, а с 10-го года – риск получения перелома нижней конечности.

В таблице 7.10 представлены результаты хирургического и консервативного методов лечения переломов верхних и нижних конечностей с достоверностью отличий между параметрами внутри 3-й группы исследования.

Таблица 7.10

**Результаты консервативного и оперативного лечения переломов верхних
и нижних конечностей у пациентов 3-й группы исследования**

Показатель	Верхние конечности		Нижние конечности		р-значение
	N		N		
Пол	19		34		P>0,05
мужской		8 (42,1%)		17 (50,0%)	
женский		11 (57,9%)		17 (50,0%)	
Возраст	19	56,3 (12,7)	34	57,1 (13,1)	P>0,05
Срок ГД до лечения	19	97,2 (59,3)	34	133,0 (48,3)	P<0,001
Лечение:	19		34		
консервативное		3 (15,8%)		8 (23,5%)	
оперативное		16 (84,2%)		26 (76,5%)	
Осложнение:	19		34		P<0,05
Да		5 (2,3%)		19 (55,9%)	
Нет		14 (73,7%)		15 (44,1%)	
Осложнение соматическое:	19		34		P>0,05
да		4 (21,1%)		17 (50,0%)	
нет		15 (78,9%)		17 (50,0%)	
Осложнение ортопедическое:	19		34		P>0,05
да		9 (47,4%)		17 (50,0%)	
нет		10 (52,6%)		17 (50,0%)	
Летальный исход (через 12 месяцев):	19		34		P<0,05
да		0 (0,0%)		7 (20,6%)	
нет		19 (100,0%)		27 (79,4%)	

Обращает на себя внимание применение практически в 1/4 случаев переломов нижних конечностей методов консервативного лечения переломов (23,5%). При этом суммарные показатели летальности значительно увеличивались в сравнении с хирургическими методами лечения. В основном причинами отказа в операции являлись состояния декомпенсации сердечно-сосудистой системы, наличие трофических изменений кожи дистальных отделов нижних конечностей на фоне декомпенсированного сахарного диабета и выраженная ренальная остеодистрофия при вторичном гиперпаратиреозе с показателями ПТГ более 1000–1500 пг/мл. В таких случаях первым этапом пациентам выполнялась коррекция показателей ПТГ (в том числе с применением паратиреоидэктомии), сахара крови, а также степени гипергидратации (путем достижения показателя Kt/V во время процедуры гемодиализа не менее 1,2). Клиническим примером консервативного

лечения фрагментарного перелома костей правой голени может служить наблюдение, представленное на рисунках 7.39 и 7.40.



Рисунок 7.39. Рентгенограммы пациента С., 60 лет, поступившего в клинику через 1,5 года после патологического фрагментарного перелома правой большеберцовой кости на фоне ренальной остеодистрофии и консервативного лечения: а–в – первичные снимки до начала лечения;
г–е – первый этап хирургического лечения
(накостный остеосинтез проксимального отдела правой большеберцовой кости, остеотомия дистального отдела на уровне деформации с одномоментной коррекцией длины и ротации голени)

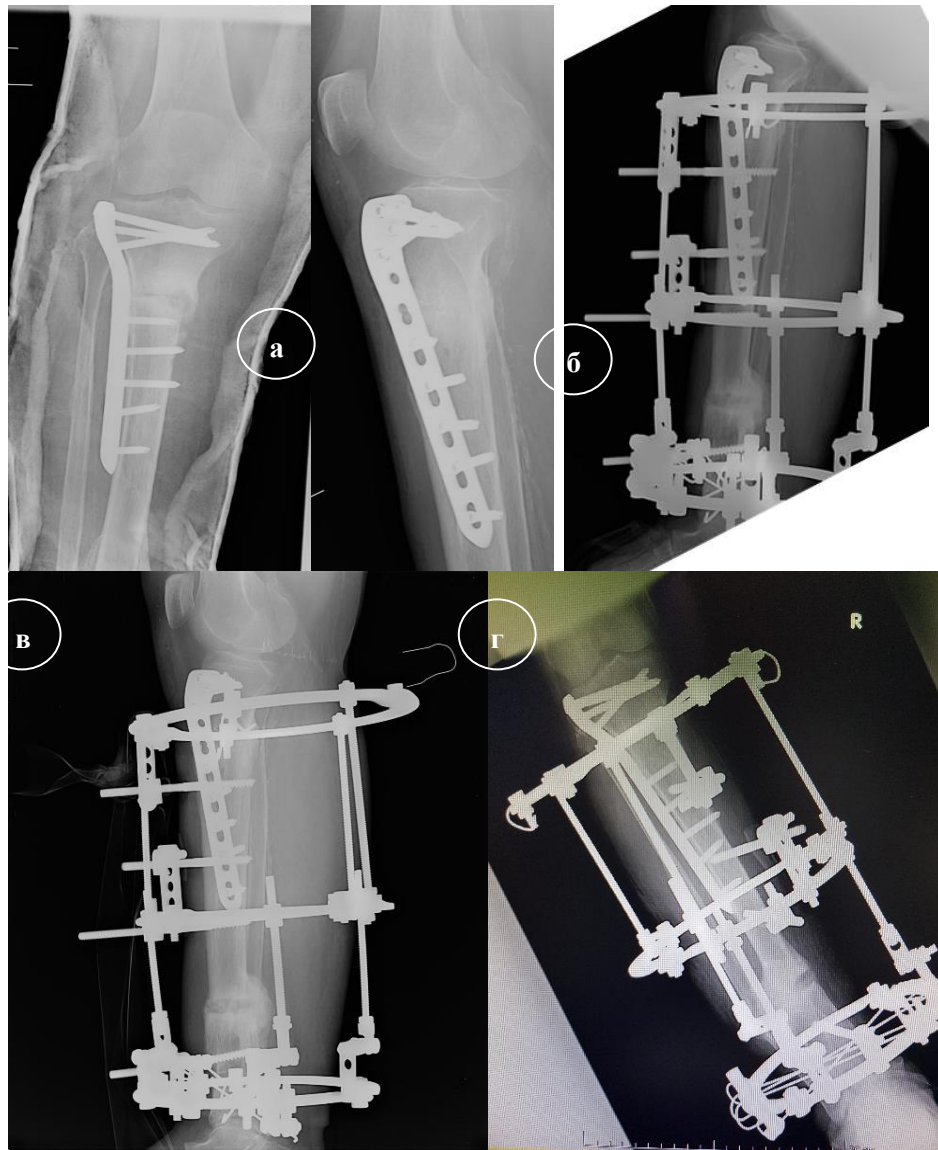


Рисунок 7.40. Контрольные рентгенограммы после операции (второй этап хирургической коррекции выполнен через 3 месяца после первой – перемонтаж гексапода на аппарат Илизарова):

а – 3 месяца после 1-го этапа (верхняя треть голени); б – 5-й месяц после 1-го этапа (нижняя треть голени); в, г – 7-й месяц после операции.

Консолидация на 11-й месяц после оперативного лечения – металлоконструкции удалены

Еще одной демонстрацией диагностической недооценки степени выраженности ренальной остеодистрофии при патологических переломах нижней трети правой плечевой кости и переломовывиха костей средней трети правого предплечья (перелом Галеацци) является клиническое наблюдение, проиллюстрированное на рисунках 7.41 и 7.42. При подготовке к оперативному

вмешательству на костях правой верхней конечности не были учтены показатели: ПТГ – 3500 пг/мл, витамин D₃ – 4,5 нг/мл, щелочная фосфатаза – 428 ммоль/мл, костная фракция – 68,1 ммоль/мл, кальций крови – 1,6 ммоль/мл, фосфор крови – 2,1 ммоль/мл. Кроме того, не было выполнено МСКТ поврежденных сегментов конечностей для оценки индекса плотности костной ткани.

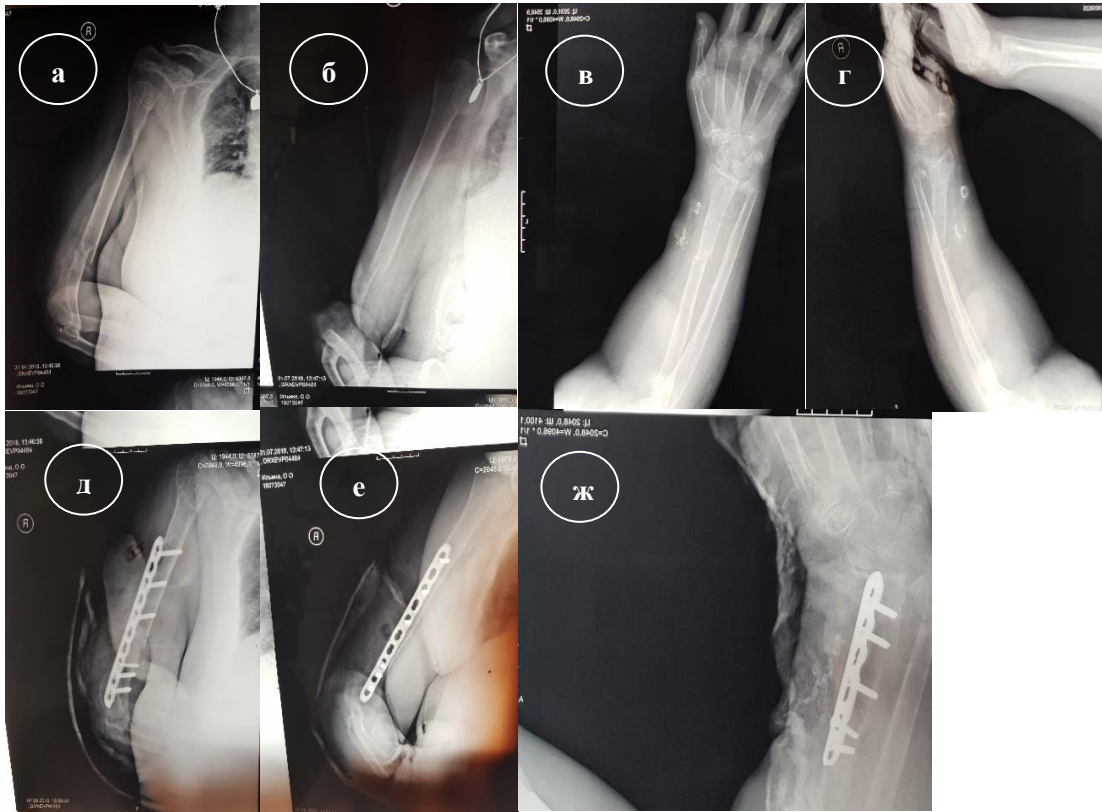


Рисунок 7.41. Рентгенограммы пациентки И. 52 лет с терминальной стадией ХБП и выраженной ренальной остеодистрофией (остеомалация на фоне вторичного гиперпаратиреоза): а, б – первичные рентгенограммы после патологического перелома нижней трети правой плечевой кости; в, г – первичные рентгенограммы после патологического переломовывиха костей правого предплечья; д, е, ж – рентген-контроль после накостного остеосинтеза переломов костей правой верхней конечности

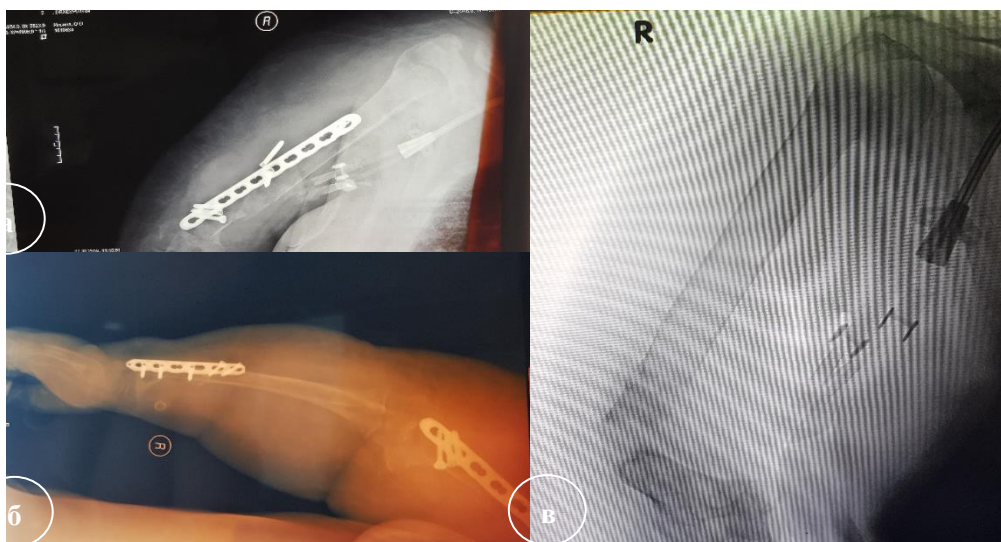


Рисунок 7.42. Рентгенограммы в течение послеоперационного периода:
а, б – через 3 месяца после остеосинтеза наблюдается миграция металлоконструкции, отсутствие признаков консолидации; в – через 6 месяцев после операции металлоконструкции удалены, определяется атрофический ложный сустав нижней трети правой плечевой кости

Степень выраженности боли по ВАШ у пациентов с переломами верхних и нижних конечностей статистически не отличалась до начала лечения (табл. 7.11). 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 ($p>0,05$).

Таблица 7.11

Динамика показателей по ВАШ и индекс Бартела
у пациентов 3-й группы исследования

Показатель	N	Верхние конечности	N	Нижние конечности	P
ВАШ до	19	7,9 (0,8)	34	8,5 (0,8)	$P>0,05$
ВАШ после	19	3,1 (2,8)	34	3,5 (3,1)	$P>0,05$
Индекс Бартела до	19	67,9 (18,3)	34	43,5 (16,5)	$P<0,001$
Индекс Бартела после	19	68,2 (21,0)	34	54,7 (16,6)	$P<0,05$

Однако при анализе степени выраженности болевого синдрома у оперированных пациентов было получено достоверное снижение показателей

ВАШ на 75,3% (рис. 7.43). Среднее значение ВАШ до операции 8,1 (SD –0,7) балла, после операции 2,0 (SD – 1,6) балла ($p<0,001$).

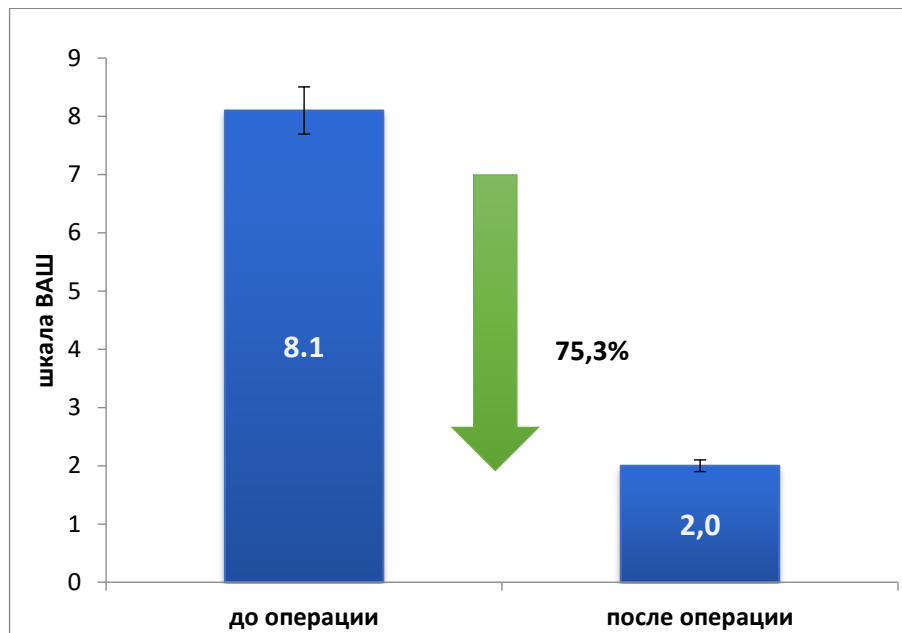


Рисунок 7.43. Динамика изменения степени выраженности боли по ВАШ у оперированных пациентов 3-й группы исследования ($p<0,001$)

Статистически значимые отличия в показателях социальной адаптации и зависимости в повседневной жизни по индексу Бартела между пациентами с переломами верхних и нижних конечностей не повлияли на критерии исключения исследования, так как изначально было понятно, что переломы верхних конечностей в меньшей степени влияют на качество жизни и способность к самообслуживанию в отличие от переломов нижних конечностей. Анализируя результаты индекса Бартела у оперированных пациентов, были получены значимые отличия между показателями до и после операции, а улучшение данного индекса составило 24,0% (рис. 7.44).

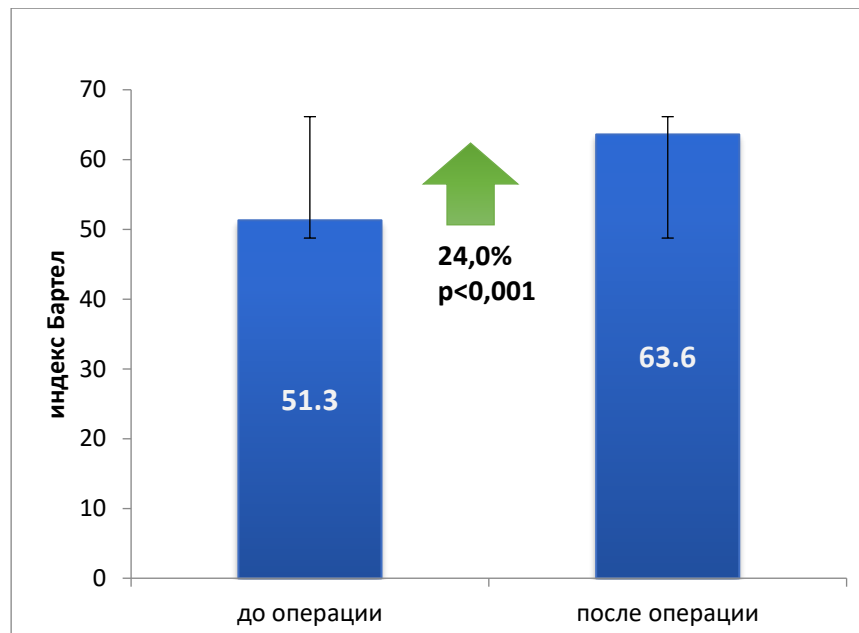


Рисунок 7.44. Динамика индекса Бартела у оперированных пациентов 3-й группы исследования ($p < 0,001$)

Таким образом, ретроспективно оценивая результаты лечения пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, с переломами костей верхних и нижних конечностей на фоне ренальной остеодистрофии, можно утверждать, что гендерно-возрастной состав больных данной группы сопоставим с пациентами, которым выполнялось эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, то есть пациентов 2-й и 1-й групп. При этом переломы чаще встречались у женщин (28 человек) по сравнению с мужчинами (25 человек), соотношение – 1:1,12. Также чаще отмечались переломы нижних конечностей (34 или 64,1%) по сравнению с верхними конечностями (19 или 35,9%). Наиболее часто встречавшиеся локализации переломов: проксимальный отдел бедренной кости с тазобедренным суставом (40%), проксимальный отдел плечевой кости с плечевым суставом (23%). Среди пациентов, которым выполняли различные виды остеосинтеза, значительно меньше встречались общесоматические и ортопедические осложнения ($p < 0,05$), а также определялась меньшая летальность в первые 6 месяцев после травмы ($p < 0,001$).

7.6. Структура осложнений после различных видов оперативного и консервативного лечения пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе

В заключительной части диссертационного исследования, в разделе, посвященном результатам различных видов консервативного и оперативного лечения пациентов всех трех групп, прежде всего, необходимо было выявить показатели выживаемости (общие, по подгруппам и в зависимости от методов лечения). На рисунке 7.45 представлены общие результаты выживаемости пациентов по Каплану – Мейеру во всех трех группах исследования, которые составили 50,6% за 5-летний период наблюдения. Как видно на рисунке, основные показатели летальности приходятся на первый год после травмы и проведения оперативного или консервативного лечения. При этом попарно дожитие в группах статистически не отличается по лог-ранговому критерию.

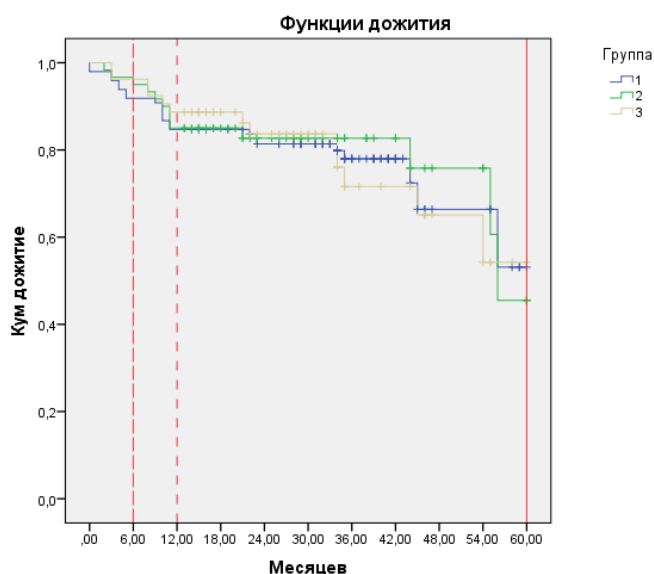


Рисунок 7.45. Общая кривая выживаемости по Каплану – Мейеру в группах пациентов, оперированных по поводу повреждений различных локализаций

Показатели среднего времени дожития по группам с 95% ДИ представлены в таблице 7.12.

Таблица 7.12

Показатели среднего времени дожития (срок до 5 лет) у пациентов разных групп исследования (оперированных и не оперированных)

Группа	Среднее [95% ДИ], мес.
1	47,4 [42,9;51,9]
2	48,8 [43,6;54,0]
3	47,4 [41,6;53,1]
Всего	47,8 [44,8;50,7]

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. 7.46). 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%.

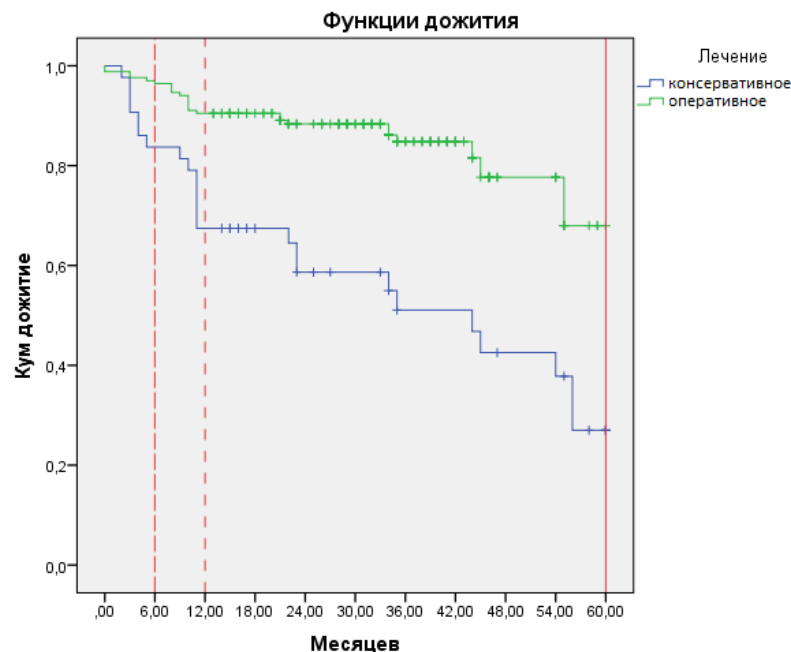


Рисунок 7.46. Кривая выживаемости по Каплану – Мейеру в зависимости от метода лечения: консервативного или оперативного

Показатели выживаемости у оперированных пациентов и пролеченных консервативно за 5-летний период наблюдения в разных группах представлены в таблице 7.13.

Таблица 7.13

Динамика показателей выживаемости оперированных пациентов и пролеченных консервативно по годам (в срок до 5 лет)

Группа	Полгода	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
1 консервативное	76,5%	58,8%	45,8%	36,6%	27,5%	18,3%
1 оперативное	95,1%	90,1%	88,8%	87,0%	78,3%	78,3%
2 консервативное	86,7%	66,7%	66,7%	66,7%	53,3%	35,6%
2 оперативное	95,6%	91,1%	88,1%	88,1%	88,1%	44,0%
3 консервативное	81,8%	81,8%	70,1%	58,4%	39,0%	39,0%
3 оперативное	100%	90,5%	87,4%	75,6%	66,1%	66,1%

Отмечается значительное увеличение показателей летальности в первые полгода и год вне зависимости от способа лечения. Однако при выборе консервативного способа лечения травмы или патологии опорно-двигательного аппарата у пациента, получающего хронический гемодиализ, как видно из представленной таблицы и графика, показатели летальности значимо отличаются от больных, которым были выполнены хирургические вмешательства.

При более детальном изучении показателей выживаемости пациентов разных групп в зависимости от применявшегося лечения согласно попарному лог-ранговому критерию (рис. 7.47), получена значимая разница между результатами консервативного и оперативного видов лечения за период наблюдения до 5 лет ($p < 0,001$).

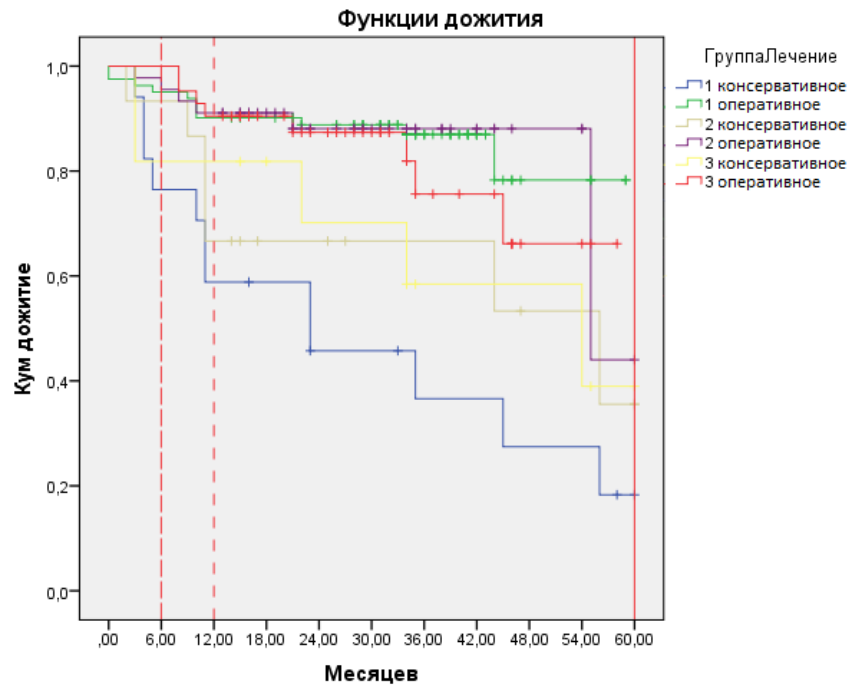


Рисунок 7.47. Кривая выживаемости по Каплану – Мейеру в зависимости от метода лечения в разных группах пациентов

В результате анализа частоты развития осложнений в группах статистически достоверная разница ($p < 0,05$) была получена только в показателях частоты ортопедических осложнений между 1-й и 3-й группами исследования. Общее количество осложнений во всех трех группах не отличалось (рис. 7.48).

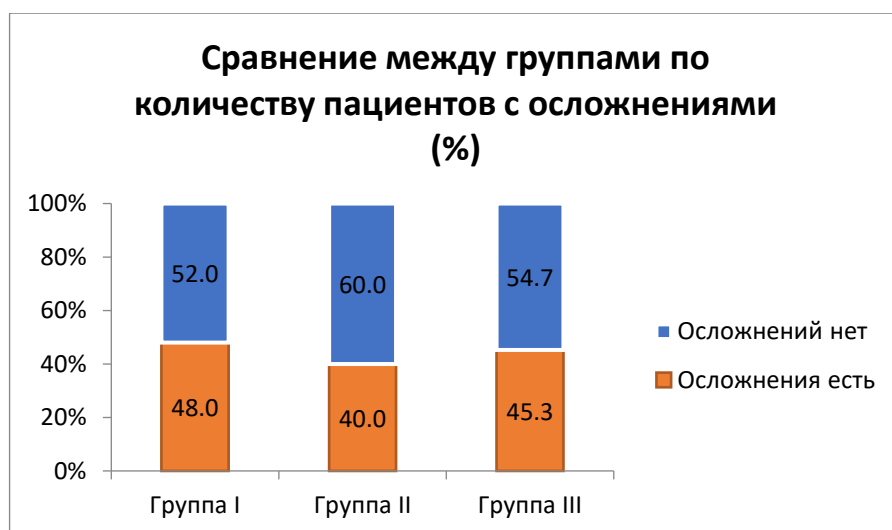


Рисунок 7.48. Показатели развития всех (общесоматических и ортопедических) осложнений у пациентов трех групп исследования

Среди оперированных пациентов значительно меньше развивались общесоматические осложнения по сравнению с пациентами, пролеченными консервативно (табл. 7.14). При этом на частоту развития ортопедических осложнений выбор метода лечения не оказывал влияния.

Таблица 7. 14

Сравнение показателей развития осложнений между оперированными и неоперированными пациентами трех групп исследования

Показатель	Оперативное лечение		Консервативное лечение		Значение р
	N		N		
Осложнение:	168		43		P>0,05
да		70 (41,7%)		25 (58,1%)	
нет		98 (58,3%)		18 (41,9%)	
Осложнение соматическое:	168		43		P<0,001
да		42 (35,1%)		24 (55,8%)	
нет		109 (64,9%)		19 (44,2%)	
Осложнение ортопедическое:	168		43		P>0,05
да		53 (31,5%)		11 (25,6%)	
нет		115 (68,5%)		32 (74,4%)	

В структуре общесоматических осложнений преобладали сердечно-сосудистые, которые развились в 46 (21,8%) случаев вне зависимости от типа оперативного лечения или его отсутствия (рис. 7.49).

Также отмечена высокая частота тромбоэмболических 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.

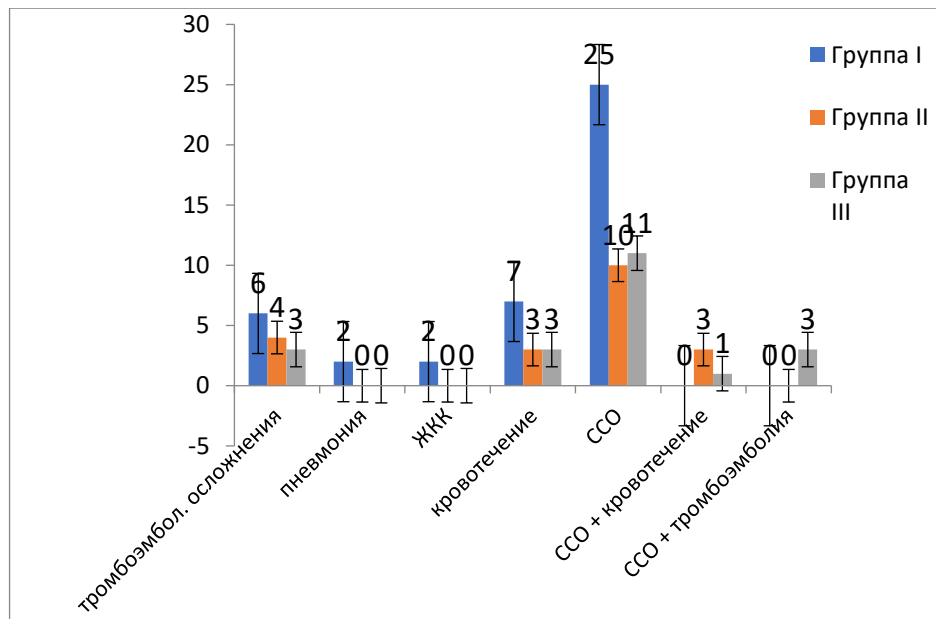


Рисунок 7.49. Структура общесоматических осложнений в группах исследования

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%). На рисунке 7.50 представлена структура ортопедических осложнений у пациентов, которым выполнялось первичное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов.

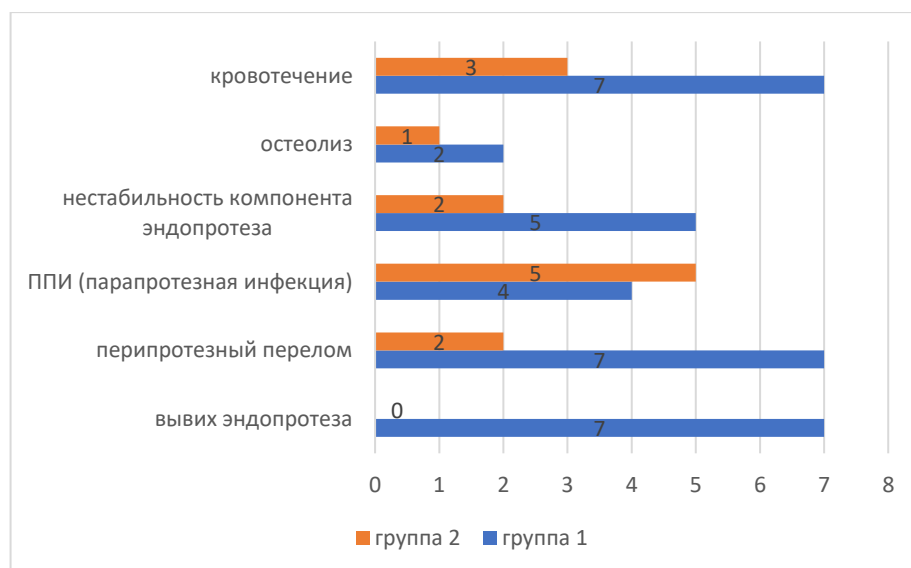


Рисунок 7.50. Структура ортопедических осложнений в 1-й и 2-й группах исследования (эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов)

Частота инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов суммарно составила 8,1% (9 случаев). Особенностью течения инфекционного процесса области хирургического вмешательства у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, является его латентное проявление (отсутствие местных изменений области п/о рубца). На рисунках 7.51 и 7.52 продемонстрировано лечение инфекционного осложнения у пациента после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне ренальной остеодистрофии.

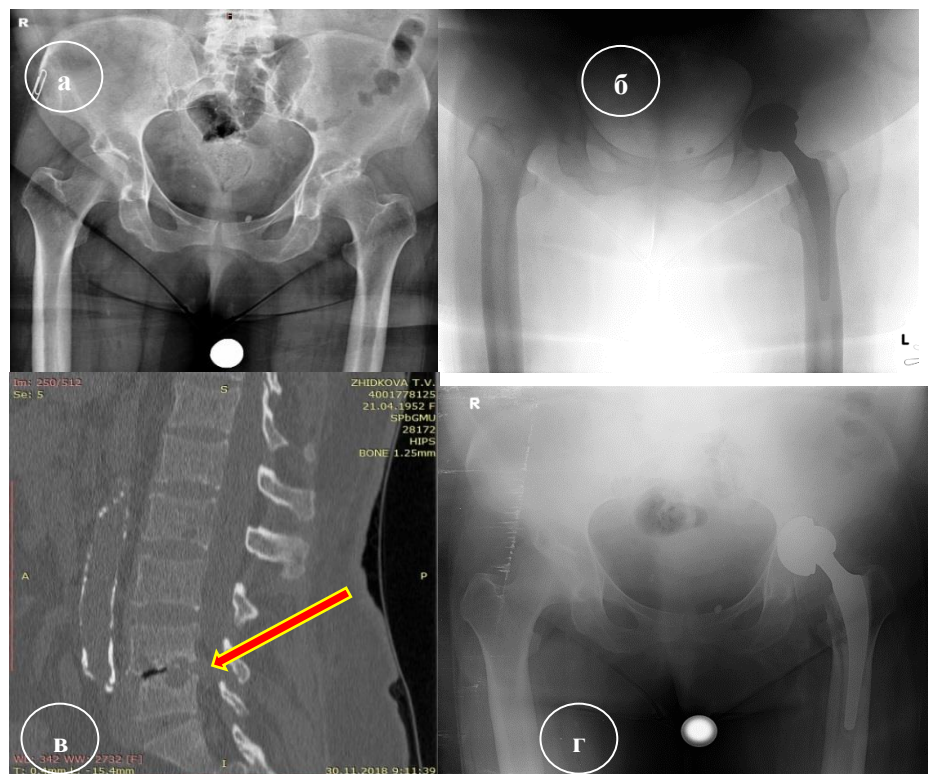


Рисунок 7.51 Данные лучевых исследований пациентки Ж., 57 лет, с диспластическим коксартрозом слева на фоне терминальной стадии ХБП: а – первичные рентгенограммы; б – после эндопротезирования левого тазобедренного сустава; в – МСКТ поясничного отдела позвоночника (через 6 месяцев после операции в связи с болями проводился диагностический поиск причины болей, обнаружена деструкция тел и межпозвонковых дисков на уровне L4-L5, после биопсии – отложения фракций β -2-микроглобулина, наиболее характерных для картины амилоидоза); г – обзорная рентгенограмма таза через 6 месяцев после операции, обнаружена нестабильность и миграция ацетабулярного компонента (неоднократные посевы синовиальной жидкости – без патологического роста)

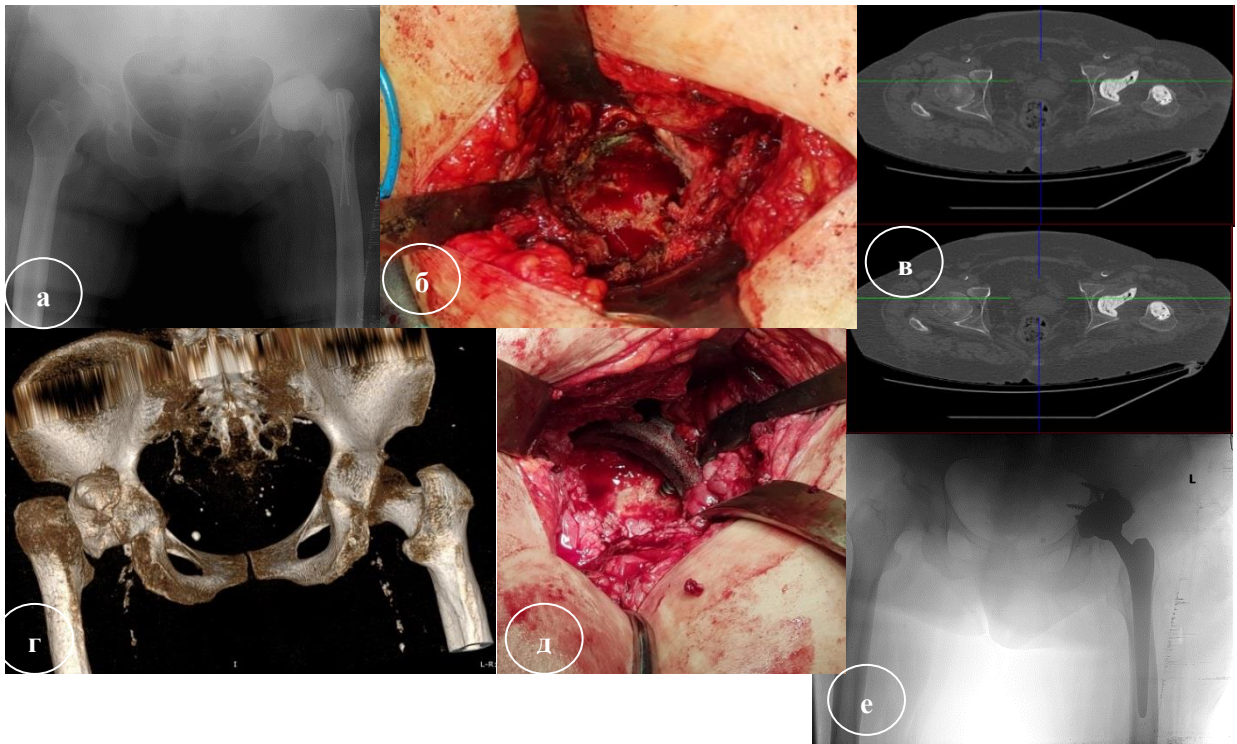


Рисунок 7.52. Рентгенограммы и интраоперационные фотографии этапов ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава в связи с диагностированной глубокой парапротезной инфекцией (*staphylococcus epidermidis*): а, б – первый этап реэндопротезирования (удаление компонентов эндопротеза, установка блоковидного спейсера; в, г – МСКТ через 3 месяца после первого этапа; д, е – окончательный вид тазобедренного сустава и рентгенограммы после второго этапа реэндопротезирования

Демонстрацией развития сразу нескольких ортопедических осложнений, последовавших одно за другим в течение короткого срока послеоперационного периода, является клиническое наблюдение, проиллюстрированное на рисунках 7.53 – 7.56.

Пациент Н., 47 лет, на хроническом гемодиализе более 18 лет, поступил в клинику 11.04.2018 с диагнозом: двухсторонний атрофический ложный сустав шеек обеих бедренных костей (патологический субкапитальный перелом левой бедренной кости в 2010 г., правой – в 2013 г.). В анамнезе также отмечены патологические множественные переломы ребер справа и слева, тел позвонков грудного, поясничного отделов позвоночника, спонтанные разрыв сухожилия четырехглавой мышцы бедра справа. Сопутствующий диагноз: ХБП 5Д стадии,

терминальная форма, ренальная остеодистрофия, остеомалация, вирусоносительство гепатита С.

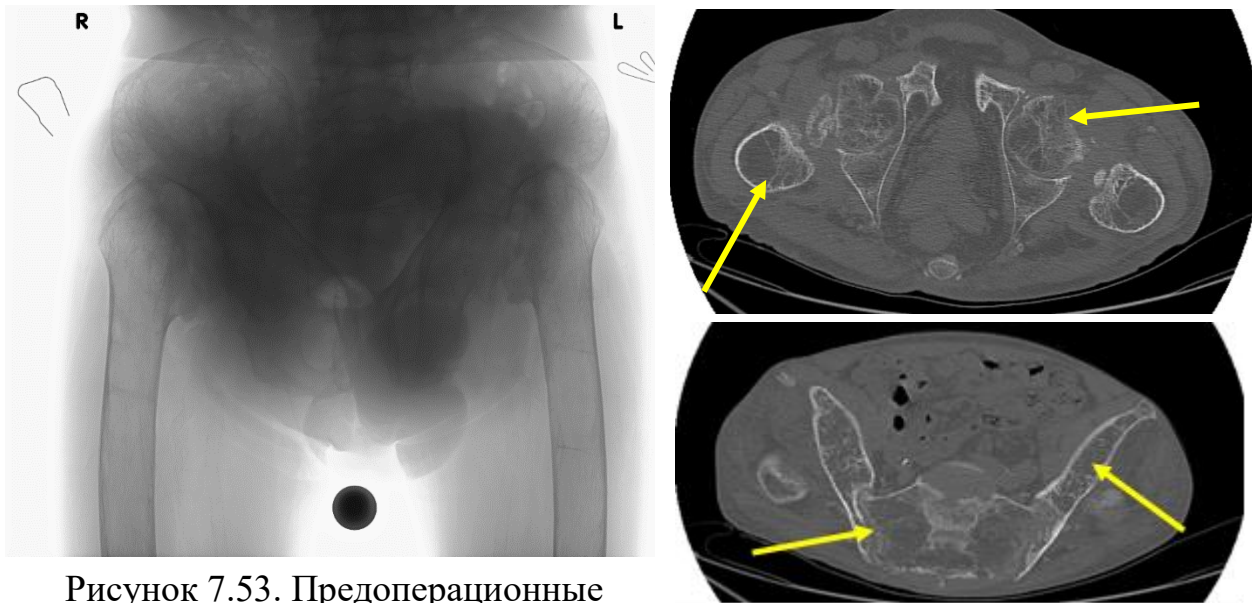


Рисунок 7.53. Предоперационные рентгенограммы и МСКТ таза с тазобедренными суставами: а – обзорный снимок таза;

б – аксиальные срезы МСКТ (стрелками указаны зоны с низкой плотностью костной ткани по индексу Хаунсфилда в области проксимального отдела бедра и подвздошной кости)

По данным предоперационной МСКТ, среднее значение индекса Хаунсфилда для вертлужной впадины справа составило (-12,5 HU), слева (-36,4HU), для проксимального отдела бедренной кости справа (-112,1 HU), слева (-98,4 HU). Форма костномозгового канала бедренных костей – тип С по классификации Dorr, а показатели морфо-кортикального индекса Барнет-Нордин составляли 0,11. Таким образом, при выполнении предоперационного планирования были выявлены следующие проблемы: значительная потеря минеральной плотности костной ткани: уровень ПТГ – 657,5 пг/мл, кальций – 1,6 ммоль/л, витамин D₃ – 12,7 мкг, а также рациональный выбор ацетабулярного и бедренного компонентов эндопротеза и способ их фиксации в пораженную остеомалацией кость. Для решения указанных выше проблем была применена методика импакционной костной пластики с локальным использованием активной формы витамина D₃ по разработанному способу при имплантации бедренного

компонента эндопротеза (Jadoul M. et al., 2006). Однако основной ошибкой, допущенной в предоперационном периоде, явилось отсутствие коррекции дефицита витамина D и гиперпаратиреоза (согласно разработанному алгоритму), что привело к неудовлетворительным результатам. Во время первичного вмешательства произошел раскол в области малого вертела левой бедренной кости, который был расценен как стабильный, дополнительно выполнена фиксация проволочным серкляжем (рис. 7.54 а).

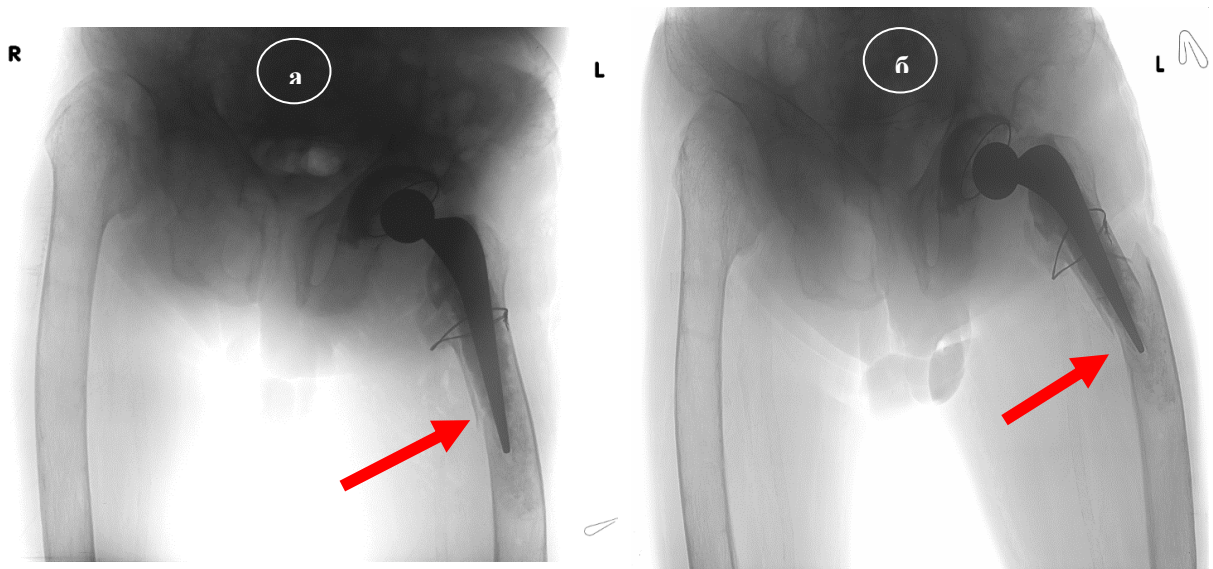


Рисунок 7.54. Послеоперационные рентгенограммы: а – 1-е сутки после операции, отсутствие смещения отломков; б – 7-е сутки после операции (стрелками отмечен перипротезный перелом, б – вторичное смещение отломков, нестабильность бедренного компонента эндопротеза)

В данной клинической ситуации, несмотря на высокую степень вероятности нестабильности бедренного компонента, была предпринята попытка сохранения имплантата. При ревизионном вмешательстве выполнена открытая репозиция перипротезного перелома, фиксация LCP-пластиной с серкляжами (рис. 7.55а). В течение следующих 10 дней был период благополучия, однако затем вновь появились боли в бедре, и их интенсивность ежедневно увеличивалась. На контрольных рентгенограммах диагностирована миграция компонентов металлоконструкции, что явилось показанием к повторной ревизии левого тазобедренного сустава с удалением всех металлических фиксаторов на бедренной

кости и имплантацией удлиненной ревизионной ножки дистальной фиксации с продольным сечением (рис. 7.55 в).

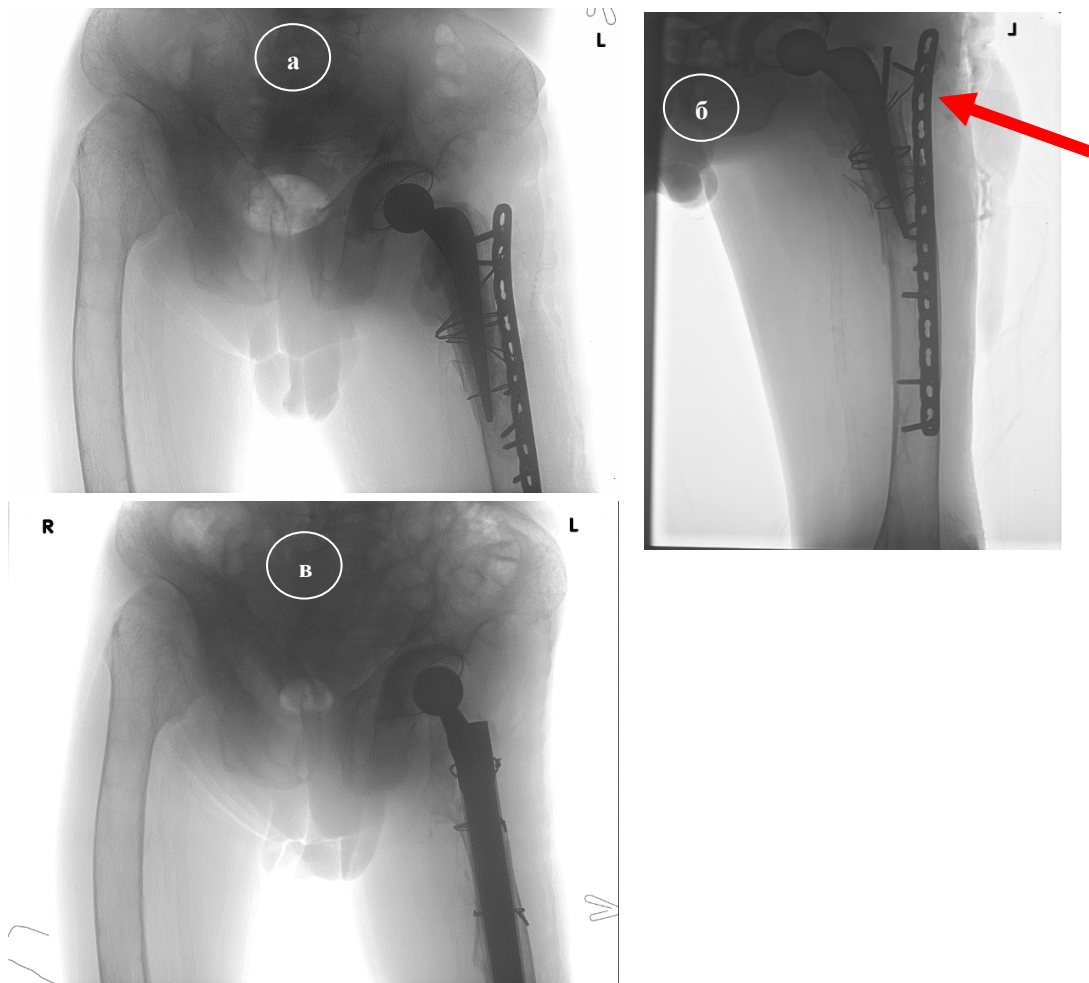


Рисунок 7.55 Контрольные рентгенограммы после второго и третьего ревизионного вмешательства при перипротезном переломе левого бедра:
а, б – миграция перипротезной LCP-пластины; в – после удаления всех металлических фиксаторов левой бедренной кости и имплантации ревизионной ножки эндопротеза

Однако учитывая высокую травматичность предпринятых ранее оперативных вмешательств, тяжесть ренальной остеодистрофии, давность перелома и отсутствие осевой нагрузки, мышечный баланс левого тазобедренного сустава был нарушен, что привело к еще одному осложнению – вывиху головки эндопротеза (рис. 7.56 а). После закрытого вправления в течение последующих 2 недель произошло еще несколько вывихов, что в конечном итоге послужило основанием для выполнения еще одного ревизионного вмешательства на

ацетабулярном компоненте с заменой его на более связанную конструкцию (рис. 7.56 б).

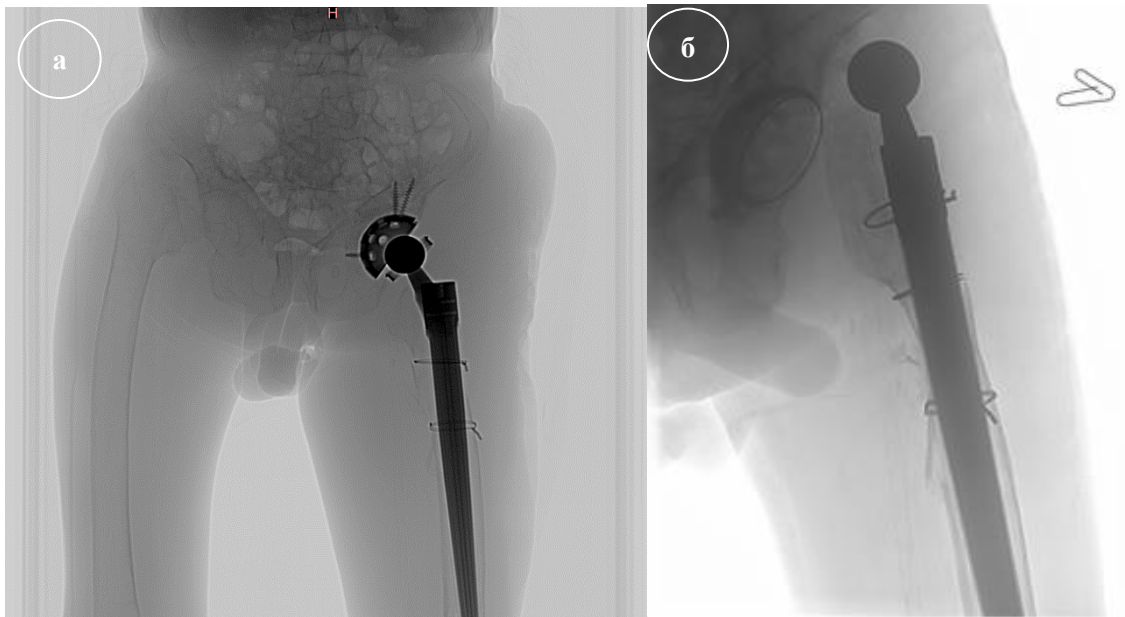


Рисунок 7.56. Послеоперационные рентгенограммы: а – определяется вывих головки эндопротеза на цементной чашке Contemporary, Stryker; б – установлен ревизионный ацетабулярный компонент Trilogy Multiholed, Zimmer со связанным вкладышем Constrained

В результате общий срок стационарного лечения этого больного составил 95 дней, выполнено 4 оперативных вмешательства, в которых использовано 3 различных варианта комплектации имплантатов, 1 аутоголовка и 3 аллоголовки бедренной кости. Суммарно перелито 3 876 мл компонентов донорской крови, применялись три различных по спектру чувствительности антибиотика в течение всего срока госпитализации. При этом функциональные показатели по шкале Харриса улучшились всего лишь на 11 баллов (с 48 до 69 баллов на момент выписки), степень выраженности болевого синдрома по ВАШ уменьшилась на 1 балл (с 6 до 5), а уровень социальной адаптации по Бартелу улучшился на 15 баллов (с 30 до 55).

В структуре ортопедических осложнений пациентов 3-й группы исследования в равной степени преобладали посттравматические деформации (31%) и ложные суставы (31%) (рис. 7.57). Деформации были связаны в основном

с миграциями компонентов металлоконструкций на фоне ренальной остеодистрофии, которые, однако, не повлияли на консолидацию перелома. Образование ложных суставов происходило либо в связи с консервативным лечением, либо с неправильным выбором хирургической тактики и несоблюдением принципов фиксации костных отломков с учетом низкого качества кости.

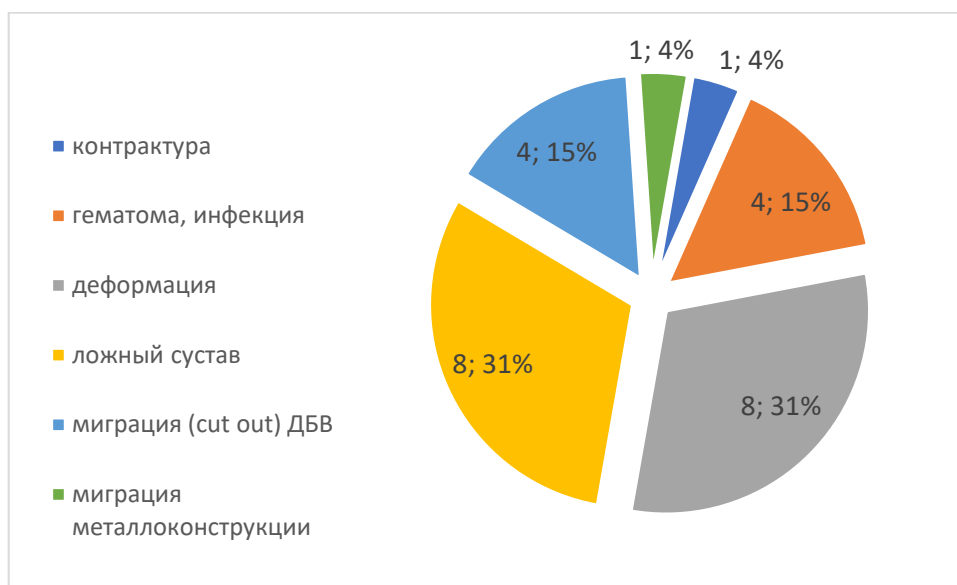


Рисунок 7.57. Структура ортопедических осложнений у пациентов 3-й группы исследования (остеосинтез переломов различных локализаций)

Одним из наиболее распространенных ортопедических осложнений хирургического лечения внесуставных переломов проксимального отдела бедренной кости является миграция или прорезывание (cut-out) динамического винта из головки бедра. Данное осложнение развивается не только у пациентов с терминальной стадией ХБП, но и у больных обычной популяции. В нашем исследовании миграция ДБВ была диагностирована в 15% случаев. На рисунках 7.58 – 7.62 продемонстрировано развитие этого осложнения у пациентки, длительное время находившейся на хроническом гемодиализе, которой проводилось хирургическое лечение по поводу подвертельного перелома левой бедренной кости в одной из ЦРБ крупного региона нашей страны. В результате выполненной операции (открытой репозиции и накостного остеосинтеза подвертельного перелома левой бедренной кости скользящей мышцелковой

пластиной на 95° с винтами) определяется некорректное положение костных отломков (варусная деформация), а также малпозиция клинка пластины, находящегося практически вне шейки и головки бедра (рис. 7.58 б).

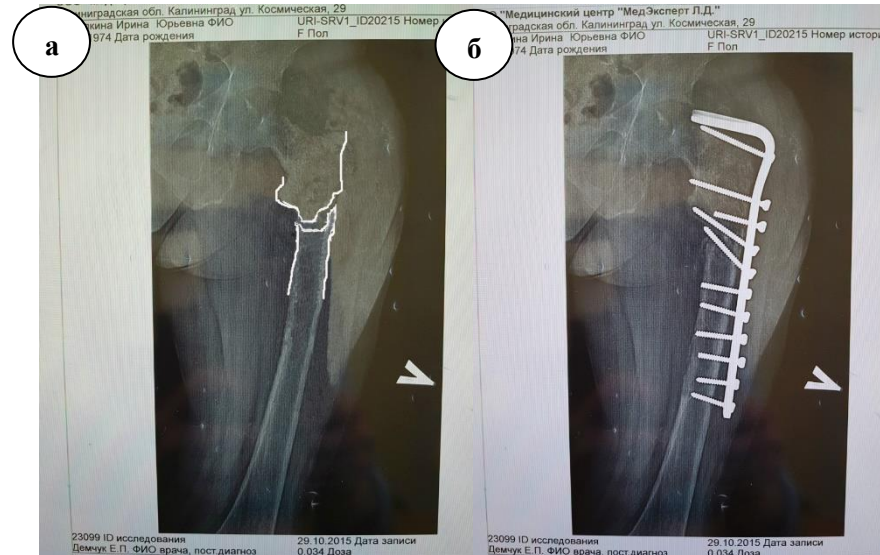


Рисунок 7.58. Рентгенограммы пациентки Р., 47 лет, страдающей терминальной стадией ХБП (хронический гемодиализ) в течение 12 лет:
 а – первичные рентгенограммы (определяется подвзвельный патологический перелом левой бедренной кости со смещением отломков);
 б – послеоперационные рентгенограммы (выполнен остеосинтез скользящей мышцелковой пластиной на 95° с винтами)

Такое положение металлоконструкции, а также нестабильность фиксации костных отломков привели к миграции пластины из проксимального отдела бедра через 3 месяца (рис. 7.59 а), что проявлялось в виде стойкого болевого синдрома и отсутствия опороспособности левой нижней конечности. Через 9 месяцев после травмы и последующей за ней операции, на момент поступления пациентки в клинику, во время выполнения МСКТ левого тазобедренного сустава и проксимального отдела бедренной кости определялась комбинированная деформация в зоне перелома, при этом имелись признаки консолидации с укорочением левой нижней конечности (рис. 7.59 б, в).

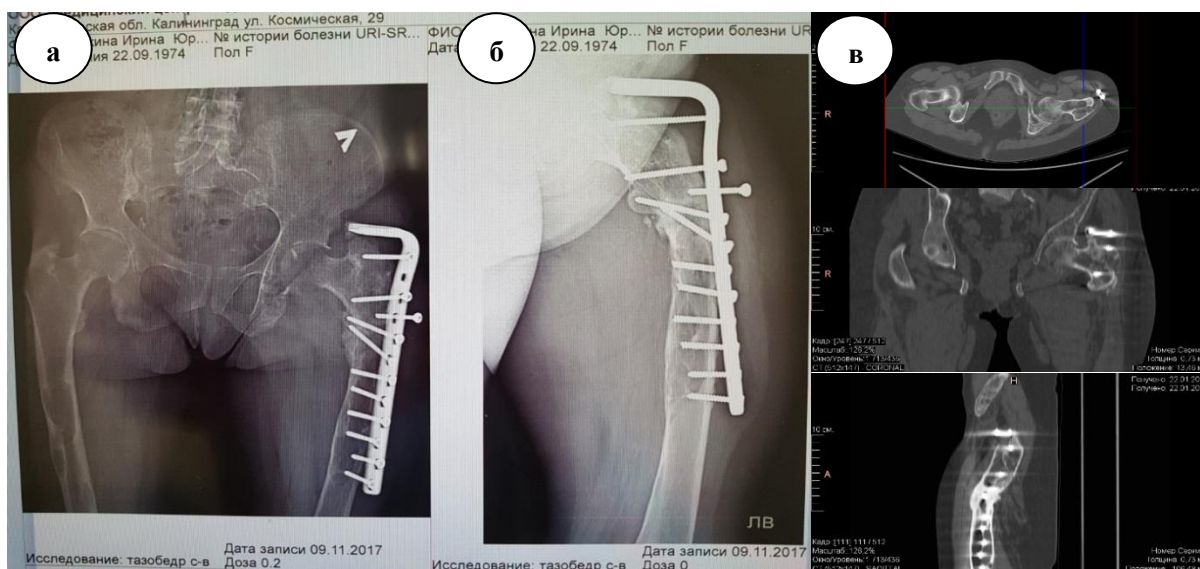


Рисунок 7.59. Данные рентгенографии и МСКТ через 9 месяцев после первично выполненного остеосинтеза: а, б – рентгенограммы в прямой и боковой проекциях; в – МСКТ в аксиальной, прямой и боковой проекциях

При проведении предоперационной подготовки учитывались показатели уровня витамина D в сыворотке крови, а также паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора, средние значения индекса Хаунсфилда проксимального отдела бедра и вертлужной впадины по предложенной нами методике. Учитывая отсутствие болевого синдрома и выраженной клинической картины деформирующего артроза левого тазобедренного сустава, было принято решение выполнить корригирующую остеотомию подвертельной области в зоне консолидации перелома и интрамедуллярный остеосинтез с костной аутопластикой.

На рисунке 7.60 представлены этапы корригирующей остеотомии проксимального отдела бедренной кости, вскрытия костномозгового канала в дистальном отломке бедра и его рассверливание с целью усиления микроциркуляции между отломками после остеотомии.

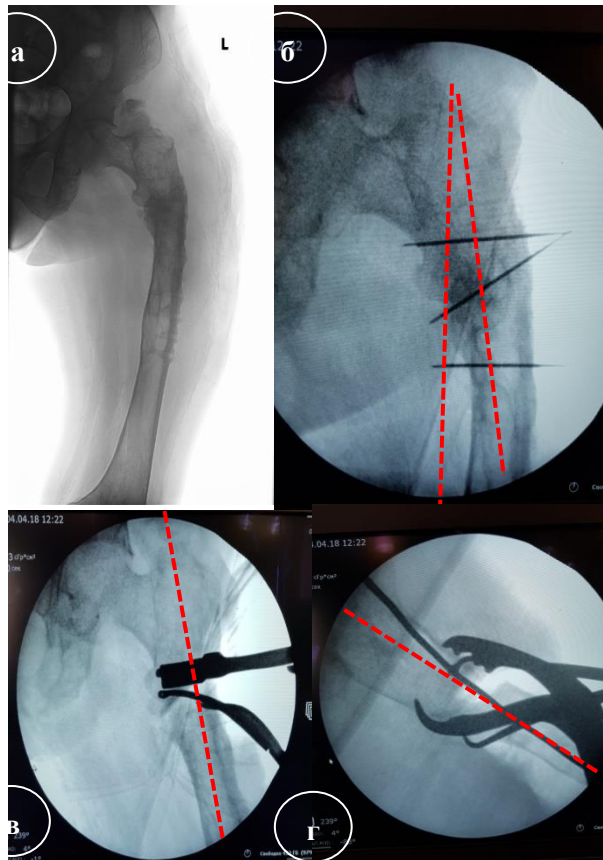


Рисунок 7.60. Рентгенограммы после удаления скользящей мышечковой пластины из проксимального отдела бедренной кости и этапы интрамедуллярного остеосинтеза: а – после удаления металлоконструкции (прямая проекция); б – этап корригирующей остеотомии деформации подвертельной зоны в области консолидации перелома;
в, г – установка интрамедуллярного направителя для рассверливания костномозгового канала

После установки интрамедуллярного Gamma-стержня и фиксации его проксимальным бедренным винтом и дистальной блокировкой (рис. 7.61) выполнена костная аутопластика структурными губчатыми аутографтами в области перелома и остеотомии, а также фиксация их при помощи проволочного серкляжа. В послеоперационном периоде пациентка в течение 6 месяцев получала перорально активные метаболиты витамина D₃ (в дозировке 4000 МЕ/сутки). Через 6 месяцев после реостеосинтеза подвертельного перелома левой бедренной кости у пациентки, находящейся на хроническом гемодиализе, отмечены признаки консолидации перелома (рис. 7.62).

после лечения. На рисунке 7.63 представлены результаты 6- и 12-месячной летальности в разных исследовательских группах.

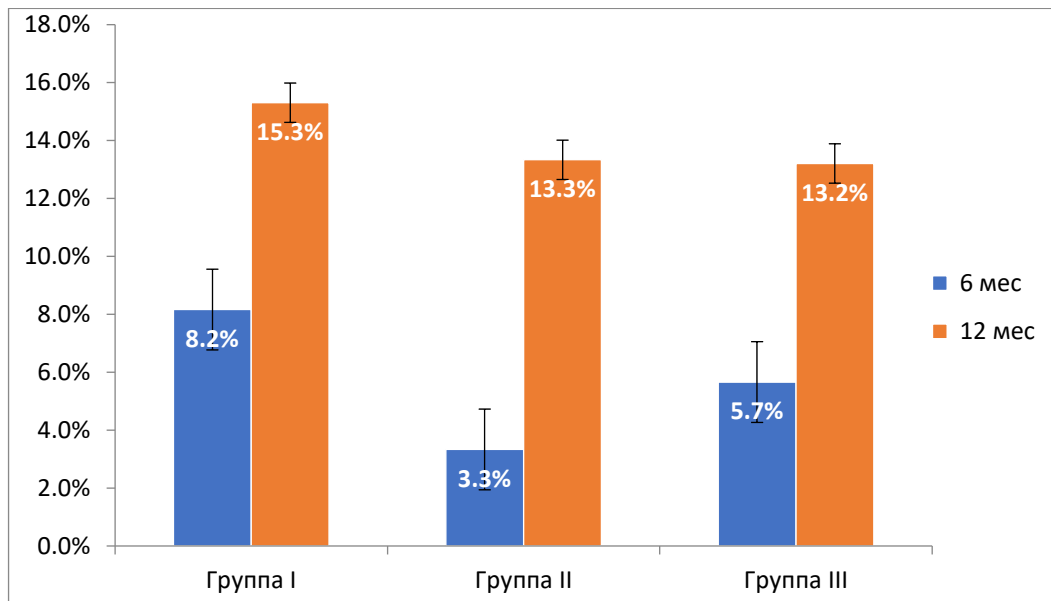


Рисунок 7.63. Показатели летальности среди пациентов разных групп исследования через 6 и 12 месяцев

Отличительной особенностью структуры летальности среди пациентов, получающих хронический гемодиализ, является развитие сердечно-сосудистых осложнений, встречающихся гораздо чаще по сравнению с пациентами обычной популяции. В первой группе пациентов, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, из 15 летальных исходов в 100% случаев отмечались общесоматические осложнения: тромбоэмболические – 3 чел., пневмония – 2 чел., ССО – 9 чел., ЖКК – 1 чел. При этом ортопедические осложнения имели только 4 пациента из всех случаев летального исхода в течение года после эндопротезирования: вывих эндопротеза – 1 чел., перипротезный перелом – 1 чел., парапротезная инфекция – 2 чел. Во второй группе исследования отмечено 8 летальных исходов, среди которых также у всех больных были общесоматические осложнения: тромбоэмболические – 2 чел., ССО – 3 чел., ССО + кровотечения – 3 чел. Ортопедические осложнения отмечены у 4 пациентов (3 пациента с глубокой парапротезной инфекцией и 1 пациент с перипротезным

переломом) после эндопротезирования коленного сустава, которые умерли в течение первого года после хирургического вмешательства. В третьей группе исследования среди больных, которым были выполнены различные виды остеосинтеза по поводу патологических переломов и/или их последствий, отмечено 7 летальных исходов. Все пациенты имели соматические осложнения (тромбоэмболические – 1 чел, ССО – 3 чел., ССО + кровотечения – 1 чел., ССО + тромбоэмболические – 2 чел.); из них ортопедические осложнения имели 5 пациентов: нагноение гематомы – 2 чел., ложный сустав – 1 чел., несращение перелома с деформацией – 2 пациента.

7.7. Резюме

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 7.15 представлены показатели относительного риска RR с 95% ДИ и р-значением для указанных выше параметров.

Таблица 7.15

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 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, среди пациентов, которым выполняется алгоритм кровесбережения с последовательным применением эритропоэтина, конъюгированных эстрогенов, а также десмопрессина в предоперационном периоде риск кровотечений снижается в 6,5 раз ($p \leq 0,05$); пациентам гемодиализного профиля, которым после ортопедических операций проводится тромбопрофилактика по схеме «НМ-гепарин» во время гемодиализа и «НМ-гепарин» в междиализный день риск тромбозов снижается в 2,083 раза ($p \leq 0,05$); больные, которым волевический статус оценен в полном объеме накануне оперативного вмешательства (биохимические показатели крови, ЭхоКГ и биоимпендансометрия), имеют риск развития сердечно-сосудистых осложнений ниже в 3,29 раза ($p < 0,05$); и, наконец, пациенты, получающие хронический гемодиализ, с дефицитом сывороточного уровня витамина D₃ и не принимающие терапию высокими дозами 1,25 (ОН)₂D₃, имеют увеличенный в 1,58 раза ($p < 0,05$) риск развития ортопедических осложнений в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день популяция пациентов с терминальной стадией ХБП стремительно увеличивается во всем мире, что связано не только с распространением болезней мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, поликистоз почек и пр.), но и сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.). Основным осложнением у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, является нарушение минерального и костного обмена, характеризующееся прогрессированием ренальной остеодистрофии, клиническими проявлениями которой являются костно-фиброзный остеит, адинамическая костная болезнь, остеомалация, метастатическая кальцификация и проч.

Согласно Национальным рекомендациям МКН-ХБП, лечение ренальной остеодистрофии должно включать коррекцию уровня сывороточного кальция и фосфора, а также паратиреоидного гормона. Кроме того, за последние десять лет усилился научный интерес к применению активных форм витамина D₃ при профилактике и лечении повреждений опорно-двигательного аппарата, в том числе у больных с заболеваниями почек. При этом в современной отечественной и зарубежной литературе имеется небольшое количество публикаций с малыми выборками, касающихся результатов хирургического лечения повреждений и заболеваний костей, суставов, позвоночника у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. В научных работах, посвященных проблемам хирургической коррекции нарушений и деформаций опорно-двигательного аппарата у больных гемодиализного профиля, многими авторами отмечается значительное увеличение показателей ранней послеоперационной летальности, средних сроков стационарного лечения, осложнений. К основным общесоматическим осложнениям относятся: сердечно-сосудистые (до 59%), тромбоэмболии (9–14%), кровотечения (14,5–45%). Среди осложнений ортопедического профиля отмечается значительное увеличение инфекционных

осложнений (7,9–36%), периимплантных и перипротезных переломов (до 13%), вывихов эндопротеза тазобедренного сустава (4,0–9,5%), раннее асептическое расшатывание металлических имплантатов (до 15%). При этом до сих пор отсутствуют единые алгоритмы хирургического лечения и периоперационного ведения пациентов ортопедического профиля, получающих хронический гемодиализ, не только в нашей стране, но и в странах Западной Европы и США.

Кроме того, при анализе отечественных публикаций, касающихся проблемам диагностики костно-суставных изменений у больных, находящихся на ЗПТ, были отмечены значительные дефекты, касавшиеся отсутствия единых стандартов. К примеру, выполнение рентгенологического исследования не входит в перечень стандартных методов диагностики для данных пациентов даже при наличии болевого синдрома. В связи с этим возникают проблемы поздней диагностики переломов различных локализаций скелета, так как переломы у больных, длительное время получающих гемодиализ, имеют патологический характер и смазанную клиническую картину.

В нашей стране на сегодняшний день функционирует специализированное Российское диализное общество (РДО), объединяющее в своем составе нефрологов всех регионов РФ. К сожалению, другие узкопрофильные специалисты (травматологи-ортопеды, сердечно-сосудистые хирурги, анестезиологи и др.) не состоят в данном обществе и не участвуют в разработках медико-экономических стандартов, диагностики и лечения пациентов с терминальной стадией ХБП. Кроме того, в отчетах РДО и общероссийского регистра заместительной почечной терапии отсутствуют данные о частоте, встречаемости и структуре травматизма, распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата, о частоте оперативных вмешательств и результатах хирургического лечения данных больных, а сами статистические отчеты носят сугубо описательный характер.

Таким образом, основной целью диссертационного исследования являлась разработка и обоснование системы диагностических и лечебных мероприятий, направленных на повышение качества жизни и оказания помощи пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе с патологическими изменениями костей

и суставов. Для реализации поставленной цели был сформирован ряд задач, в которых последовательно и конкретно представлены решения актуальных для диссертационного исследования вопросов.

Первым этапом научной работы являлась объективная оценка состояния травматолого-ортопедической помощи, а также структуры травматизма и заболеваемости опорно-двигательного аппарата у пациентов, получающих хронический гемодиализ в Санкт-Петербурге, на основании анонимного анкетирования по специально разработанному опроснику. Из 25 гемодиализных центров, лечение в которых проходит 1605 человек (по последним официальным данным на конец 2015 г.), удалось собрать информацию в 15 ГД-центрах с общим количеством в 798 (49,7%) человек. Оказалось, что соотношение мужчин и женщин, находящихся на хроническом гемодиализе составляет 1:1,03, при этом получена статистическая значимость по среднему возрасту между полами ($p < 0,001$), т.е. женщины чаще и в более позднем возрасте получают ЗПТ. Средние показатели выраженности болевого синдрома в области костей и суставов различной локализации по ВАШ среди всех опрошенных пациентов составили 3,3 (SD – 2,2) балла, а за последние 12 месяцев перед проведением опроса у 556 (69,7%) человек отмечался выраженный болевой синдром в области костей, суставов и/или позвоночника. Основными локализациями болевого синдрома являлись: кости таза (183 или 22,9%), тазобедренного сустава (181 или 22,6%), коленного сустава (168 или 21,05%) и позвоночника (178 или 22,3%).

Почти половина опрошенных пациентов – 364 (45,6%) человека – утвердительно ответили на вопрос о наличии переломов в анамнезе. Наиболее часто встречались пациенты с переломами костей кисти – 94 человека (11,8%), предплечья – 71 (8,9%), стопы и голеностопного сустава – 54 (6,8%) и 51 (6,4%) соответственно. При этом почти у 1/3 больных (27,7%) переломы имели патологический характер. Остеопороз был выявлен у 216 (27,6%) опрошенных, а статистически значимые отличия в частоте переломов на фоне остеопороза отмечались среди больных с переломами бедра ($p < 0,01$), плеча ($p < 0,01$), позвоночника ($p < 0,05$), костей таза ($p < 0,001$), области тазобедренного ($p < 0,001$),

коленного ($p<0,01$) и голеностопного суставов ($p<0,01$). Общее количество оперированных ранее по поводу патологии опорно-двигательного аппарата составило 138 (17,3%) человек, а общее количество операций – 174 (21,8%). Основными оперативными вмешательствами были различные виды остеосинтеза переломов костей верхней и нижней конечностей (46,5%) и эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов (28,2%). Общее количество послеоперационных осложнений составило 18,9% (33 пациента). При этом только 25% всех опрошенных были удовлетворены качеством своей жизни, а 29% человек нуждались в дополнительных средствах опоры, а еще 21% испытывали большие трудности при ходьбе.

Следующим этапом диссертационной работы являлась оценка качества диагностики основных нарушений костного метаболизма и степени повреждения опорно-двигательного аппарата на амбулаторном этапе лечения и разработка новых алгоритмов диагностики, учитывающих возможность прогнозирования исходов хирургического лечения. С этой целью были изучены диализные карточки 296 пациентов из Санкт-Петербурга и 216 больных из других регионов нашей страны. Из 512 пациентов, включенных в раздел исследования, посвященного диагностике, 264 человека (51,6%) перенесли различные операции травматолого-ортопедического профиля, а 248 человек (48,4%) проходили консервативное лечение. Особое значение в этой части научной работы придавалось изучению причинно-следственной связи между послеоперационными осложнениями и изменениями в результатах лабораторных и инструментальных (в первую очередь, рентгенологических) методов исследования в предоперационном периоде. Таким образом, из 264 изученных диализных карточек оперированных больных было сформировано 5 диагностических групп в зависимости от структуры выполненных операций; дополнительно было выделено 2 подгруппы в зависимости от наличия осложнений в послеоперационном периоде.

При анализе результатов рентгенологических методов исследования оказалось, что у пациентов, находящихся на ЗПТ, в первую очередь происходят изменения минеральных процессов в проксимальном отделе бедра, затем в костях

предплечья и в последнюю очередь – в позвоночнике. Кроме того, отмечена прямая корреляционная связь между величиной Т-критерия области шейки бедра, полученного при денситометрии, и степенью изменения индекса Барнет-Нордена ($r^2=0,77$). Также одной из характерных особенностей изменений проксимального отдела бедренной кости у пациентов гемодиализного профиля является широкая форма костномозгового канала по классификации Doug – 41,4% пациентов. При оценке индекса Хаунсфилда (показатель плотности костной ткани), который определялся при помощи МСКТ области тазобедренного и коленного суставов, была получена статистически значимая ($p<0,001$) зависимость развития ортопедических осложнений.

Среди лабораторных показателей анализов крови пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, наиболее статистически значимое ($p<0,05$ по критерию Манна – Уитни) влияние на развитие послеоперационных осложнений оказало изменение уровней витамина D, фибриногена, костной фракции щелочной фосфатазы (остазы), а также паратиреоидного гормона. Таким образом, именно эти показатели являются ключевыми при оценке степени изменения процессов минерализации костной ткани и ее ремоделирования, а также прогнозирования исходов хирургического лечения. При выполнении дискриминантного анализа с построением канонических корреляций прогнозирования развития любых осложнений среди всех пяти диагностических групп, кроме перечисленных выше лабораторных анализов, на неудовлетворительный результат лечения влияет уровень кальция, β -2-микроглобулина, СРБ и степень выраженности анемии.

Также в разделе, посвященном особенностям диагностики изменения костного метаболизма, был проведен дополнительный анализ микроэлементного состава костей и волос пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, с целью комплексной оценки оксидантной и антиоксидантной систем организма данных больных. При обработке полученных результатов статистически значимой разницы между этими тканями получено не было, что в перспективе в значительной степени может облегчить данный вид диагностики, не прибегая к инвазивным вмешательствам. Результаты выше референтных значений у больных,

находящихся на ЗПТ, имели 9 микроэлементов (27,3%): алюминий, барий, медь, марганец, свинец, стронций, цинк, калий, фосфор, а уровень еще 4 (12,1%) микроэлементов: железа, йода, магния, кальция был ниже нормы. При этом были получены корреляционные связи ($r^2 = 0,92$) между уровнем цинка и костной фракцией щелочной фосфатазы (остазы), а также уровнем кальция в костной ткани и Т-критерием проксимального отдела бедренной кости, рассчитанного при денситометрии ($r^2 = 0,8$).

Следующим большим направлением диссертационной работы являлось изучение основных показателей эффективности ведения пациентов, получающих хронический гемодиализ, в периоперационном периоде. После всестороннего углубленного изучения современных отечественных и зарубежных литературных источников удалось выделить три ключевых направления исследования периоперационного периода, влияющих на развитие тяжелых общесоматических и ортопедических осложнений: коррекция анемии и снижения рисков кровотечений, профилактика тромбоэмболических и сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, из 264 оперированных пациентов было сформировано три больших группы больных в зависимости от особенностей периоперационного ведения: 96 пациентов составили группу больных по изучению технологии кровесбережения, 95 пациентам применялись различные схемы антикоагулянтной терапии, и у 41 больного проводилась оценка волемического статуса накануне оперативного вмешательства.

В научной работе, посвященной изучению технологий кровесбережения у больных, получающих ЗПТ, из 96 пациентов было сформировано четыре группы: первая – 27 (28,1%) человек, вторая группа -19 (19,7%) человек, которым применялся для снижения объемов периоперационной кровопотери только десмопрессин (0,4 мг/кг массы тела, разведенный на 250,0 мл физиологического раствора) за 2 часа до разреза; третья группа – 20 (20,8%) человек, которым применялись только конъюгированные эстрогены (таблетки премарин – 50мг/сутки) за 5 дней до операции; четвертая группа – 30 (31,2%), в которой

использовались комбинации всех методик кровесбережения: эритропоэтин, десмопрессин и премарин.

Полученные результаты всех групп сравнивались между собой. При оценке эффективности предложенных методик учитывались показатели уровня гемоглобина (г/л), эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$), гематокрита (%) и ВСК (время свёртывания крови в мин.) до операции, а также на 3, 5, 7-е и 14-е сутки после оперативного вмешательства. Достоверность различий по критерию Стьюдента ($p < 0,05$) была получена по всем лабораторным показателям между четвертой группой пациентов, у которых применялись одновременно все методики кровесбережения, и первой группой исследования. В конечном итоге удалось определить ключевой показатель, влияющий на объем интраоперационной кровопотери, а именно гематокрит. Более того, установлен пороговый уровень гематокрита в 30%, значения ниже которого имеют обратную корреляцию ($r^2 = 0,5139$) с суммарным объемом кровопотери. Разработанный алгоритм периоперационного кровесбережения у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю на 47,5%, а общую – на 43,2%.

При изучении влияния различных схем антикоагулянтной терапии не только у пациентов с терминальной стадией ХБП, но и у больных обычной популяции при проведении оперативных вмешательств ортопедического профиля оценивались показатели частоты тромбозов, тромбоэмболических осложнений, а также кровотечений из различных органов и систем организма. Из 95 исследованных пациентов данного раздела было сформировано 4 группы в зависимости от применявшейся схемы тромбопрофилактики. В первой группе 24 (25,2%) пациентам вводили гепарин натрия в стандартной дозировке только во время процедуры гемодиализа, в междиализные дни тромбопрофилактика не проводилась (стандартная схема ведения пациента гемодиализного профиля после хирургических вмешательств). Во 2-й группе было 23 (24,2%) больных, которым вводился нефракционированный гепарин как во время гемодиализа, так и в междиализные дни. Третью группу составили 23 (24,3%) пациента, которым кроме

обычного гепарина натрия во время процедуры гемодиализа в междиализный день вводился низкомолекулярный гепарин (эноксапарин по 0,4 мг подкожно). В 4-й группе было 25 (26,3%) человек, которым тромбопрофилактика проводилась с применением только низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина по 0,4 мг подкожно) как во время гемодиализа, так и в междиализные дни.

Оценка результатов эффективности применявшихся схем производилась по изменению биохимических показателей АПТВ, количества тромбоцитов, общего холестерина, триглицеридов и уровня калия до и после оперативного вмешательства. Среди пациентов 2-й группы исследования, получавших антикоагулянтную терапию по схеме «НФ-гепарин – НФ-гепарин», отмечены статистически значимые ($p < 0,001$) отличия по всем лабораторным показателям до и после операции, что вполне закономерно и связано с патологическим влиянием гепарина натрия на факторы свертывания крови. При этом у пациентов 4-й группы, получавших антикоагулянтную терапию по схеме «НМ-гепарин – НМ-гепарин», было получено снижение уровня калия крови после операции в сравнении с предоперационными показателями, а также показателями липидного обмена и отсутствием тромбоцитопении, что также является проявлением кумуляции низкомолекулярных гепаринов. При оценке частоты и структуры осложнений при применении различных схем тромбопрофилактики был рассчитан относительный риск тромбоэмболических осложнений использования гепарина натрия в сравнении с эноксапарином у пациентов гемодиализного профиля: $RR = 2,083$ (ДИ 95% от 0,42 до 10,343; $p \leq 0,05$) с отношением шансов $OR = 2,3$ (ДИ 95% от 0,38 до 13,915), при этом относительный риск RR геморрагических осложнений при использовании эноксапарина составляет 0,347 (ДИ 95% 0,039 до 3,111) с отношением шансов $OR = 0,319$ (ДИ 95% от 0,031 до 3,302).

Последним направлением научного исследования в разделе, посвященном периоперационному периоду, была оценка влияния волемического статуса больного, находящегося на хроническом гемодиализе, на развитие сердечно-сосудистых осложнений во время травматолого-ортопедических операций и в

раннем послеоперационном периоде. Из оставшихся 41 пациента было сформировано 2 группы: основная – 17 (41,4%) и контрольная – 24 (58,6%) человек.

В основной группе применялись стандартные методы лабораторной оценки волемического статуса (биохимические показатели уровня электролитного состава крови), в контрольной группе дополнительно применялись инструментальные методы оценки степени гидратации организма (ЭХО-КГ, биоимпендансометрия).

Эффективность проведения предоперационного определения волемического статуса больного, находящегося на хроническом гемодиализе, оценивалась по наличию сердечно-сосудистых осложнений интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде. Статистически значимые отличия ($p < 0,01$) в частоте развития осложнений были получены между содержанием кальция, магния, бикарбоната крови, а также степенью гидратации и количеством внеклеточной жидкости по данным биоимпендансометрии, и индексом LAVi (left atrial volume index), рассчитанном по результатам ЭХО-КГ. При проведении анализа взаимосвязей между всеми показателями обеих групп исследования были получены сильные корреляционные связи между уровнем LAVi и степенью гипергидратации, уровнем бикарбоната и магния крови. В конечном итоге был рассчитан относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений по результатам ключевых лабораторных и инструментальных методов исследования. На развитие осложнений влияет повышенный уровень калия, пониженный уровень бикарбоната, увеличенный индекс LAVi, повышенная степень общей гидратации и уровень внеклеточной жидкости. Таким образом, для полноценной оценки волемического статуса больного, находящегося на хроническом гемодиализе, перед плановой операцией травматолого-ортопедического профиля необходимо, кроме стандартных биохимических показателей электролитного состава крови, выполнять биоимпендансометрию и эхокардиографическое исследование.

Перед тем как переходить к заключительной части диссертационной работы, целью которой являлась ретроспективная оценка результатов хирургического и консервативного лечения пациентов с костно-суставной патологией, находящихся на хроническом гемодиализе, было проведено экспериментальное исследование на

33 крысах вида Wistar на базе вивария кафедры патологической физиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Основной целью эксперимента являлось научное обоснование возможности не только системного, но и локального влияния активной формы витамина D_3 на ремоделирование губчатой костной ткани в сформированном дефекте подвздошной кости в надацетабулярной области не только у интактных животных, но и у крыс с моделированной терминальной стадией ХБП.

Прежде всего, необходимо было на основании лабораторных данных в процессе эксперимента доказать эффективность проведенного моделирования выраженной ХБП у крыс посредством изменений показателей креатинина и мочевины в динамике. В начале исследования, на первом этапе, показатели креатинина и мочевины не отличались в обеих группах. Затем, после формирования хирургическим путем почечной недостаточности, уровень креатинина и мочевины стал резко увеличиваться (средние значения креатинина в группе ХБП 185,05 (SD – 26,3), мочевины 31,5 (SD – 13,3). К концу эксперимента данные показатели у крыс с ХБП значимо ($p < 0,001$) отличались от показателей интактных животных.

Анализируя результаты лабораторных исследований крови крыс в части, касающейся изменений кальций-фосфорного обмена и диагностики нарушений его гормональной регуляции, были изучены колебания уровней ПТГ и $1,25 (OH)_2D_3$ на разных этапах эксперимента, а также собственно Ca^{2+} (кальция) и P^{5+} (фосфора). Отмечалась статистически значимая разница ($p \leq 0,05$) в уровне Ca^{2+} крови между животными, которым витамин D_3 вводился системно, и двумя другими подгруппами (без витамина D_3 и локальное введение витамина D_3). Также отмечено существенное увеличение P^{5+} крови ($p < 0,001$) у крыс с терминальной стадией ХБП, что вполне логично, так как гиперфосфатемия является одним из первых проявлений нарушений кальций-фосфорного обмена при хронической почечной недостаточности. Средние значения Ca^{2+} снизились на 3,5%, а P^{5+} – увеличились на 29,1%. Подробному анализу подверглись также показатели ПТГ и сывороточного уровня витамина D у крыс различных групп исследования. Средние значения ПТГ

у всех крыс первой группы (без ХБП) составили 60,76 (SD – 8,73) пг/мл, второй группы (ХБП) – 155,91 (SD – 64,18) пг/мл. Было получено значимое ($p < 0,05$) снижение уровня витамина D₃ в сыворотке крови крыс как с терминальной ХБП, так и у интактных грызунов, то есть между подгруппами (А). При попарном сравнении показателей 1,25(OH)₂D₃ в подгруппах В и С статистической разницы получено не было.

Во время оценки гистологического материала почечной ткани крыс отмечался выраженный отек почечных телец и вокруг канальцев, в эпителии канальцев наблюдались выраженные дистрофические изменения с субтотальной консолидацией эпителия канальцев, под капсулой почки – петрификаты. Единичные кровеносные сосуды были расширены, полнокровны, что свидетельствовало о полученной выраженной почечной недостаточности крыс. Из гистоморфометрических показателей костной ткани экспериментальных животных оценивались: объем остеоида; диаметр костных трабекул; количество остеобластов; площадь периметра губчатой кости, покрытой активными остеобластами; количество остеокластов; наличие (+) или отсутствие (-) воспалительных клеток и инфильтратов, а также субъективная оценка интенсивности ремоделирования костной ткани. Данная оценка проводилась с помощью специальной шкалы: 0 баллов – отсутствие признаков ремоделирования; 1 балл – низкая перестройка кости; 2 балла – средняя; 3 балла – высокая; 4 балла – очень высокий уровень ремоделирования.

При сравнении общих показателей между двумя большими группами были выявлены изменения параметров ремоделирования костной ткани, которые изначально не отличались между собой при детализации по подгруппам. Во второй группе исследования у крыс с наличием ХБП отмечались достоверные снижения таких показателей, как объем остеоида, диаметр костных трабекул и количество остеокластов ($p < 0,05$). С учетом снижения интенсивности ремоделирования (в среднем менее 1 балла ($p < 0,05$) у всех животных данной группы вне зависимости от примененного метода) можно утверждать о нарушениях не только репаративного, но и физиологического ремоделирования губчатой кости при

прогрессировании патологии почек. При этом было обнаружено достоверное увеличение общего количества остеобластов в группе крыс с ХБП, что может свидетельствовать о развитии компенсаторных реакций организма на формирование ренальной остеодистрофии. Кроме того, у животных 2-й группы чаще отмечались воспалительные изменения в межаббекулярном пространстве в виде увеличения количества лейкоцитов и нейтрофилов не только в зоне костного дефекта, но и в отдаленных участках кости. Таким образом, локальное применение активных метаболитов витамина D₃ пока не доказывает улучшения процессов ремоделирования по сравнению с группой контроля, однако эффективно снижает воспалительные проявления в костной ткани, особенно у животных с терминальной стадией ХБП.

В последней главе была проведена проспективная оценка среднесрочных результатов различных способов оперативного и консервативного лечения больных с травмами, их последствиями, а также ортопедической патологией области тазобедренного и коленного суставов. Данные пациенты сформировали первую (98 пациентов – 46,4%) и вторую (60 – 28,4%) группы исследования. Кроме того, были изучены среднесрочные результаты лечения 53 (25,2%) пациентов, которым выполнялись различные методы остеосинтеза при острых травмах верхних и нижних конечностях. Данные пациенты составили третью группу исследования. Кроме проведения оценки гендерно-возрастного и конституционального состава пациентов групп исследования, изучались следующие показатели на этапе стационарного лечения: средние сроки проведения процедуры гемодиализа до госпитализации, общий и предоперационный койко-день, структура и особенности оперативного вмешательства, частота и детализация осложнений, а также показатели летальности. Функциональные результаты оценивались по шкалам OHS и OKS (Oxford Hip/Knee Score), степень выраженности боли по ВАШ, а степень ограничения жизнедеятельности согласно индексу Бартела. Средний возраст всех 211 пролеченных больных составил 53,8 (SD – 12,4) лет, доля мужчин составила 54,0%, женщин – 46,0%. По показателям гендерно-возрастного состава, а также данным индекса массы тела, количества

операций и общего количества осложнений между пациентами трех групп, достоверных отличий не обнаружено. Однако средний возраст оперированных больных (55,5 (SD – 11,7) лет) был статистически значимо ($p < 0,001$) меньше по сравнению с неоперированными (60,4 (SD – 11,8) лет). Средние сроки стационарного лечения всех пациентов составили 17,4 (SD – 4,7) койко-дня, а средний предоперационный койко-день – 8,3 (SD – 2,2) койко-дней. Между пациентами 1-й (патология тазобедренного сустава) и 2-й групп (патология коленного сустава) получено статистически значимое отличие ($p < 0,001$) как в общем количестве койко-дней, так и в предоперационном койко-дне. Полученные данные свидетельствуют об изначально более тяжелом состоянии пациентов с патологией и травмами области тазобедренного сустава и проксимального отдела бедра, находящихся на хроническом гемодиализе, что требует более длительной подготовки больных к оперативному лечению. Это подтверждается также бóльшим количеством общесоматических и ортопедических осложнений у пациентов 1-й и 2-й групп исследования ($p < 0,05$). При анализе частоты возникновения общесоматических осложнений у пациентов с избыточной массой тела была обнаружена взаимосвязь между осложнениями и ИМТ. Так, у пациентов с общесоматическими осложнениями (83 (39,3%) человека) отмечался бóльший ИМТ (24,5 (SD – 5,0) по сравнению с больными без осложнений (ИМТ – 23,5 (SD – 1,3)), $p < 0,05$. У 64 (30,3%) пациентов с ортопедическими осложнениями во всех трех группах исследования ИМТ не влиял на частоту неудовлетворительных результатов лечения.

В первой группе исследования 81 пациенту было выполнено первичное эндопротезирование тазобедренного сустава, при этом в 65% случаев использовалась гибридная, в 30% – цементная и в 5% – бесцементная фиксация компонентов эндопротеза. Достоверной разницы по полу, срокам гемодиализа до операции и общему количеству осложнений между разными типами фиксации компонентов эндопротеза среди оперированных больных получено не было. При этом получена значимая разница в показателях среднего возраста: при цементной фиксации средний возраст составил 57,7 (SD – 10,2) лет, при гибридной – 49,3 (SD

– 11,2) лет и при бесцементной – 38,0 (SD – 1,4) лет, $p < 0,05$. Средние показатели функционального статуса пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, которым выполнялось первичное эндопротезирование, составили 14,2 (SD – 4,7) баллов до операции, а к 24-му месяцу они улучшились до 28,9 (SD – 9,5) баллов. Однако при сравнении показателей по OHS между пациентами с различными типами фиксации компонентов эндопротеза наилучшие результаты были отмечены при тотальном цементном эндопротезировании тазобедренного сустава.

Анализ степени выраженности боли по ВАШ у пациентов 1-й группы исследования показал статистически значимое ($p < 0,001$) снижение средних значений данного показателя с 7,0 (SD – 1,0) до 1,3 (SD – 1,6) баллов. В первые 12 месяцев после эндопротезирования тазобедренного сустава болевой синдром у больных снижался более чем на 80%. Показатели социальной адаптации и зависимости от сторонней помощи согласно индексу Бартела среди больных, оперированных на тазобедренном суставе, улучшились более чем на 30%. Однако средние показатели индекса Бартела в послеоперационном периоде оставались достаточно низкими (70,9 баллов, SD – 13,1 балл), что свидетельствует о необходимости дополнительного ухода и социальной помощи больным, находящимся на хроническом гемодиализе.

Во второй группе исследования под наблюдением находилось 60 пациентов с патологией коленного сустава. Из них у 15 (25%) человек были диагностированы мягкотканые повреждения разгибательного аппарата коленного сустава: закрытые разрывы сухожилия четырехглавой мышцы бедра или сухожилия собственной связки надколенника, у 45 (75%) больных – остеоартроз коленного сустава 2-й или 3-й стадии (по классификации Н.С. Косинской). Из числа пациентов с деформирующим артрозом коленного сустава у 80% встречались варусные деформации, у 20% – вальгусные, при этом 30 (66,6%) больным было выполнено первичное эндопротезирование коленного сустава, а 15 (33,4%) пациентов было пролечено консервативно. При первичном эндопротезировании коленного сустава в 24 (80%) случаев применялись модульные большеберцовые компоненты, в 6 (20%) случаях – моноблоки. В основном использовались более

связанные системы – PS и varus-valgus constrained, при этом получены значимые отличия ($p < 0,05$) между связанностью системы и типом деформации (варус/вальгус). Средние показатели по OKS у всех пациентов 2-й группы составили 10,4 (SD – 2,4) балла до начала лечения, к 12-му месяцу оценка по OKS улучшилась в среднем до 28,1 (SD – 10,1) баллов, что является удовлетворительным результатом, однако значительно ниже по сравнению с аналогичными показателями и сроками после операции у больных обычной популяции. Степень выраженности боли по ВАШ у больных, находившихся под наблюдением с патологией коленного сустава, на момент начала лечения составила 7,3 (SD – 0,9) баллов, а через год после оперативного лечения – 1,4 (SD – 1,5) балла, $p < 0,001$. Показатель социальной адаптации и степени ограничения жизнедеятельности по индексу Бартела улучшился на 13,5%: с 63,0 (SD – 14,6) до 71,5 (SD – 15,4) баллов в течение года после эндопротезирования коленного сустава.

При анализе результатов лечения 126 пациентов 1-й и 2-й групп исследования у 53 (42,06%) развивались различные осложнения. Была проведена оценка степени влияния дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, а также влияния системного применения активных метаболитов витамина D_3 в послеоперационном периоде на частоту осложнений. Из 126 человек уровень витамина D_3 менее 20 нг/мл был у 46 (36,5%) человек. Относительный риск развития осложнений (RR) при выраженном дефиците витамина D_3 (показатель менее 20 нг/мл) составляет 3,112 (95% ДИ 2,027–4,777) с отношением шансов (OR) – 9,096 (95% ДИ 3,944–20,979). При уровне витамина D_3 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 D_3 от 30 до 40 нг/мл относительный риск (RR) развития осложнений был еще ниже и составлял 1,774 (95% ДИ 0,652–4,828) с отношением шансов (OR) – 2,391 (95% ДИ 0,165–9,291). Кроме того, была обнаружена прямая корреляционная связь умеренной силы по критерию Спирмена ($r^2 = 0,663$) между функциональными показателями по шкале

Oxford и уровнем витамина D₃ в сыворотке крови после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Учитывая влияние дефицита витамина D, а также гиперпаратиреоза в сыворотке крови пациентов, длительное время находящихся на хроническом гемодиализе, нами был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм периоперационного ведения больного при эндопротезировании тазобедренного и/или коленного сустава. Согласно предложенному алгоритму, перед проведением оперативного вмешательства, 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, удастся добиться путем системного применения больших доз (8000 МЕ/сутки) активной формы витамина D₃ в течение месяца перед операцией. Во втором случае снижение уровня ПТГ возможно либо путем длительного (более 1 месяца) применения кальцимитетиков (таблетки цинакальцет 30мг/сутки), либо путем выполнения паратиреоидэктомии.

Необходимо также отметить, что при первичном эндопротезировании тазобедренного или коленного сустава в сложных случаях у данной категории пациентов при наличии костных дефектов, которые требуют применения костной пластики, наилучшие результаты отмечаются при дополнительном локальном использовании витамина D₃ согласно разработанному способу, на который получен патент РФ. В послеоперационном периоде рекомендуется также в течение длительного времени (до 6 месяцев) продолжать системную терапию (4000 МЕ/сутки) витамином D₃ вне зависимости от степени выраженности дефицита данного показателя.

Из 53 пациентов 3-й группы исследования 42 (79,2%) больным были выполнены различные виды остеосинтеза на костях верхних и нижних конечностей, еще 11 (20,8%) человек пролечены консервативно. Переломы чаще диагностировались у женщин (28 человек) по сравнению с мужчинами (25 человек), соотношение – 1:1,12. В структуре травматических повреждений

преобладали переломы бедренной кости, в основном за счет его проксимального отдела (40%), переломы плечевой кости и области плечевого сустава (23%) и переломы стопы и области голеностопного сустава (13%). У 34 (64,1%) пациентов 3-й группы были диагностированы различные переломы нижних конечностей, еще у 19 (35,9%) больных – переломы верхних конечностей. Обращает на себя внимание применение в 23,5% случаев переломов нижних конечностей методов консервативного лечения. При этом суммарные показатели летальности значительно увеличивались в сравнении с хирургическими методами лечения. Основными причинами отказа в операции являлись состояние декомпенсации сердечно-сосудистой системы, наличие трофических изменений кожи дистальных отделов нижних конечностей на фоне декомпенсированного сахарного диабета и выраженная ренальная остеодистрофия при вторичном гиперпаратиреозе с показателями ПТГ более 1000–1500 пг/мл. В таких случаях первым этапом пациентам выполнялась коррекция показателей ПТГ (в том числе с применением паратиреоидэктомии), сахара крови, а также степени гипергидратации (путем достижения показателя Kt/V во время процедуры гемодиализа не менее 1,2. Показатели выраженности боли по ВАШ у пациентов 3-й группы снижались в среднем на 4,8 балла после лечения переломов верхних конечностей, и на 5,0 баллов после лечения переломов нижних конечностей ($p>0,05$).

При анализе структуры осложнений в группах исследования статистически достоверных отличий по количеству общесоматических и ортопедических осложнений получено не было. Среди оперированных пациентов значимо меньше ($p<0,001$) развивались общесоматические осложнения по сравнению с пациентами, пролеченными консервативно.

У пациентов 1-й и 2-й групп исследования, которым выполнялось эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, инфекционные осложнения встречались в 8,1%, кровотечения – в 9,01% и перипротезные переломы – в 8,1% случаев. В структуре ортопедических осложнений пациентов 3-й группы исследования преобладали посттравматические деформации и ложные суставы.

Показатели общей летальности среди 211 пациентов составили 6,2% (13 случаев) в первые 6 месяцев и 14,2% (30 случаев) – в течение первых 12 месяцев после лечения. Общие результаты выживаемости пациентов по Каплану – Мейеру во всех трех группах исследования за пятилетний период наблюдения составили 50,6%. При этом при оперативном лечении общая пятилетняя выживаемость составляла 68,0%, при консервативном – 27,0% ($p<0,001$).

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 значимо выше по сравнению с больными обычной популяции. 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 прокоагулянтов – 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 тромбозмолических и геморрагических осложнений в 2.1 раза (95% ДИ 0,42-10,34). Для объективной оценки волемического статуса накануне оперативного вмешательства необходимо дополнительно применять ЭхоКТ 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 значимо 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 ($p < 0,05$).

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 волемического статуса находящегося на хроническом гемодиализе пациента перед плановой операцией травматолого-ортопедического профиля, кроме стандартных биохимических показателей водно-электролитного баланса (калий, магний, бикарбонат, креатинин, мочевины), 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗПТ — заместительная почечная терапия

ХБП — хроническая болезнь почек

ВАШ — визуально-аналоговая шкала

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

МКН-ХБП — минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек

OHS — Oxford Hip Score

OKS — Oxford Knee Score

HU — Haunsfield Union

ИМТ – индекс массы тела

ОДА – опорно-двигательный аппарат

РДО – Российское диализное общество

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азиф, А. Интервенционная нефрология / А. Азиф, А.К. Агарвал, А.С. Евзлин. — СПб. : Дестион, 2015. — 768 с.
2. Белая, Ж.Е. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) — препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Сосунова // Остеопороз и остеопатии. — 2008. — № 1. — С. 22–28.
3. Беневоленская, Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / Л.И. Беневоленская. — М., 2010. — 85 с.
4. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. — 2009. — Т. 11, № 3. — С. 144–233.
5. Бикбов, Б.Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 11–127.
6. Бовкун, И.В. Оценка тактики проведения сеанса гемодиализа у больных с разной величиной артериального давления / И.В. Бовкун, А.Ш. Румянцев // Нефрология. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 62–67.
7. Васильева, И.А. Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом / И.А. Васильева // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. — 2008. — № 57. — С. 75–86.

8. Васильева, И.А. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SFTM / И.А. Васильева, А.В. Смирнов // Нефрология. — 2017. — Т. 21, № 4. — С. 55–60.
9. Волков, М.М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция / М.М. Волков, И.Г. Каюков, А.В. Смирнов // Нефрология. — 2010. — Т. 14, № 1. — С. 91–103.
10. Волков, М.М. Значение сезонного фактора в оценке статуса витамина Э у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / М.М. Волков, Х. Рафрафи, А.В. Смирнов // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 2. — С. 79–84.
11. Гелашвили, О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы / О.А. Гелашвили // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 125–126.
12. Герасимчук, Р.П. Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге / Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, К.Ю. Новокшенов [и др.] // Нефрология и диализ. — 2016. — Т. 18, № 1. — С. 40–49.
13. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2014. — Т. 16, № 2. — С. 5–23.
14. Добронравов, В.А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, С.В. Драгунов [и др.] // Терапевтический архив. — 2004. — Т. 76, № 9. — С. 57–61.
15. Добронравов, В.А. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система / В.А. Добронравов // Нефрология. — 2016. — № 4. — С. 10–24.

16. Дулаев, А.К. Влияние анемии на объем кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии / А.К. Дулаев, А.Н. Цед, Н.Е. Муштин [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2019. — Т. 178, № 4. — С. 52–57.
17. Дулаев, А.К. Особенности влияния различных форм витамина D на костно-суставную систему / А.К. Дулаев, А.Н. Цед, И.А. Фильченко, Н.Е. Муштин // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. — 2018. — Т. 25, № 2. — С. 19–31.
18. Дулаев, А.К. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе / А.К. Дулаев, А.Н. Цед, Н.Е. Муштин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2018. — Т. 177, № 4. — Р. 47–51.
19. Ермоленко, В.М. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек Российское Диализное Общество (май 2010 г.) / В.М. Ермоленко, Г.В. Волгина, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология и диализ. — 2011. — Т. 13, № 1. — С. 33–35.
20. Ермоленко, В.М. Ренальная остеодистрофия: начальные события / В.М. Ермоленко // Клиническая нефрология. — 2015. — № 2–3. — С. 4–10.
21. Ершов, Д.Л. Перспективы реализации государственно-частного партнерства в здравоохранении субъектов РФ. экономические науки / Д.Л. Ершов // Международный научно-исследовательский журнал. — 2013. — Т. 10, № 17. — С. 3–35.
22. Земченков, А.Ю. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™ / А.Ю. Земченков, Н.Г. Сапон, Т.Г. Костылева [и др.] // Нефрология и диализ. — 2009. — № 2. — С. 94–102.

23. Земченков, А.Ю. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-Петербургского городского регистра ХБП / А.Ю. Земченков, И.Н. Конакова // Нефрология и диализ. — 2013. — № 1. — С. 34–51.
24. Земченков, А.Ю. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра) / А.Ю. Земченков, А.Ш. Румянцев, А.В. Смирнов // Нефрология. — 2018. — Т. 22, № 1. — С. 58–68.
25. Ибрагимов, А.И. Актуальные вопросы организации гемодиализной помощи в Российской Федерации / А.И. Ибрагимов, А.А. Загоруйченко, М.Р. Акчурин, О.Н. Котенко // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. — 2015. — № 4–5. — С. 128–136.
26. Кавалерский, Г.М. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных, находящихся на хроническом гемодиализе / Г.М. Кавалерский, В.Ю. Мурылев, Я.А. Рукин [и др.] // Избранные вопросы хирургии тазобедренного сустава. — СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2016. — С. 178–184.
27. Камилов, Ф.Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция / Ф.Х. Камилов, Е.Р. Фаршатова, Д.А. Еникеев // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7 (часть 4). — С. 836–842.
28. Каронова, Т.Л. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, И.Л. Никитина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2013. — № 3. — С. 3–7.
29. Корнилов, Н.Н. Артропластика коленного сустава / Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба. — СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2012. — 228 с.
30. Лесняк, О.М. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с

остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) / О.М. Лесняк, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 4. — С. 403–408.

31. Лесняк, О.М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская // ГЭОТАР-Медиа. — М., 2012. — 329 с.

32. Лобастов, К.В. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов в группе высокого риска / К.В. Лобастов, В.Е. Барин, И.В. Счастливцев, Л.А. Лаберко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2014. — № 12. — С. 153–157.

33. Маркс, В.О. Ортопедическая диагностика : руководство-справочник / В.О. Маркс. — М. : Наука и техника, 1978, — 512 с.

34. Мурылев, В.Ю. Тотальное эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) / В.Ю. Мурылев, Н.А. Цыгин, Е.В. Шутов [и др.] // Травматология и ортопедия России. — 2018. — Т. 24, № 2. — С. 138–145.

35. Мухаметзянов, И.Ш. Проблемы реформирования региональной службы диализа / И.Ш. Мухаметзянов. — Казань : Медицина, 2001. — 213 с.

36. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. — 2012. — №1. — С. 98–115.

37. Неверов, В.А. Особенности гемодиализных больных и реципиентов аллогенной почки, определяющие требования к операции эндопротезирования тазобедренного сустава / В.А. Неверов, С. Раед // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2005. — № 4. — С. 58–62.

38. Неверов, В.А. Отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у больных с хронической почечной недостаточностью / В.А. Неверов, А.В. Климов, С. Раед // Травматология и ортопедия России. — 2006. — № 2. — С. 214–215.

39. Нефрология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 720 с.
40. Осиков, М.В. Патохимические паттерны дисфункции тромбоцитов у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Вестник Южно-Уральского государственного университета. — 2011. — № 26. — С. 79–82.
41. Пигарова, Е.А. Влияние витамина D на иммунную систему / Е.А. Пигарова, А.В. Плещева, Л.К. Дзеранова // Иммунология — 2015. — Т. 36, № 1. — С. 62–66.
42. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МКН) // Нефрология. — 2011. — Т. 15, № 1. — С. 87–95.
43. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации // Травматология и ортопедия России. — 2012. — Приложение. 1. — С. 2–24.
44. Раид, С. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с хронической почечной недостаточностью : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.22 / Раид А. М. Сальман.— СПб., 2006. — 138 с.
45. Рафрафи, Х. Статус витамина D и патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Х. Рафрафи, М.М. Волков, А.В. Смирнов, О.В. Галкина // Нефрология. — 2012. — №. — С. 80–87.
46. Ребров, В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 960 с.
47. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. — 2015. — Т. 9, № 2. — С. 1–52.
48. Рукин, Я.А. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе / Я.А. Рукин Г.М.

Кавалерский, В.Ю. Мурылев [и др.] // Сборник тезисов III конгресса Ассоциации травматологов и ортопедов г. Москвы с международным участием «Травматология и ортопедия столицы. Время перемен». — М., 2016. — С. 198–199.

49. Смирнов, А.В. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Бодур-Ооржак [и др.] // Терапевтический архив. — 2005. — № 6. — С. 20–27.

50. Смирнов, А.В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // Нефрология. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 7–13.

51. Смирнов, А.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Е.Д. Суглобова [и др.] // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85, № 1. — С. 69–75.

52. Суслов, В.П. Состояние и перспективы развития службы диализа в Московской области / В.П. Суслов, Е.Е. Круглов, В.В. Горюнов [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2009. — № 20. — С. 66–70.

53. Тихилов, Р.М. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007–2012 годы / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, А.Н. Коваленко [и др.] // Травматология и ортопедия России. — 2013. — № 3. — С. 167–190.

54. Томилина, Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. (Отчет по данным общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая) / Н.А. Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев // Нефрология и диализ. — 2017. — Т. 19, № 4, прил. — С. 1–95.

55. Торопцова, Н.В. Кальций, витамин D и другие макро- и микроэлементы в профилактике первичного остеопороза / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская // Медицинский совет. — 2008. — № 3/4. — С. 7–12.

56. Цед, А.Н. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (обзор литературы) / А.Н. Цед, А.К. Дулаев // Травматология и ортопедия России. — 2018. — Т. 24, № 2. — С. 146–153.

57. Цед, А.Н. Эндопротезирование протрузионного коксартроза у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек / А.Н. Цед, А.К. Дулаев, Н.Е. Муштин [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2018. — Т. 177, № 26, № 4. — С. 73–76.

58. Шишкин, А.Н. Интрадиализная гипотензия: факторы, ассоциированные с процедурой гемодиализа / А.Н. Шишкин, Ю.Ю. Федорова // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 2. — С. 64–68.

59. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. — 2014. — Т. 92, № 5. — С. 5–10.

60. Шутов, Е.В. Перитонеальный диализ / Е.В. Шутов. — М., 2010. — 153 с.

61. Шутов, Е.В. Новые возможности в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном гемодиализе при комбинированной терапии цинакальцетом и малыми дозами активного метаболита витамина D / Е.В. Шутов, С.В. Лашутин, В.С. Люосев [и др.] // Клиническая нефрология. — 2011. — № 5. — С. 41–46.

62. Щетинин, С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России / С.А. Щетинин // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 2. — 48 с.

63. Abbott, K.C. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States / K.C. Abbott, D.F. Cruess, L.Y. Agodoa [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2004. — Vol. 43. — P. 120–

130.

64. Abbott, K.C. Total hip arthroplasty in chronic dialysis patients in the United States / K.C. Abbott, J.R. Bucci, L.Y. Agodoa // *J. Nephrol.* — 2003. — Vol. 16, N 1. — P. 34–39.

65. Acchiardo, S. Beta 2-microglobulin levels in patients with renal insufficiency / S. Acchiardo, A.P. Jr. Kraus, B.R. Jennings // *Am. J. Kidney Dis.* — 1989. — Vol. 13, N 1. — P. 70–74.

66. Aggarwal, A. Biphasic effects of hemodialysis on platelet reactivity in patients with end-stage renal disease: a potential contributor to cardiovascular risk / A. Aggarwal, S.S. Kabbani, J.M. Rimmer [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 40, N 2. — P. 315–322.

67. Akhavan, A. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats / A. Akhavan, Z. Noroozi, A. Shafiei [et al.] // *Dent Res. J. (Isfahan).* — 2012. — Vol. 9, N 5. — P. 582–587.

68. Alem, A.M. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease / A.M. Alem, D.J. Sherrard, D.L. Gillen [et al.] // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 1. — P. 396–399.

69. Al-Jarallah, K.F. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? / K.F. Al-Jarallah, D. Shehab, A. Al-Awadhi [et al.] // *Med. Princ. Pract.* — 2011. — Vol. 21, N 1. — P. 74–78.

70. Al-Sayagh, N.M. Effect of local injection of 1,25-dihydroxycholecalciferol on the velocity of orthodontic tooth movement and bone density / N.M. Al-Sayagh, K.A. Al-Jumaili, H.I. Al-Sadi // *Int. J. Enhanc. Res. Sci. Technol. Eng.* — 2014. — Vol. 3, N 4. — P. 146–155.

71. Ambrus, C. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis / C. Ambrus, C. Almasi, K. Berta [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* — 2011. — Vol. 43. — P. 475–482.

72. Ariaee, N. Amelioration of patients with chronic spontaneous urticaria in treatment with vitamin D supplement / N. Ariaee, S. Zarei, M. Mohamadi, F. Jabbari // *Clin. Mol. Allergy.* — 2017. — Vol. 15, N 1. — P. 6–10.

73. Arneson, T.J. Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993-2010 / T.J. Arneson, S. Li, J. Liu [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2013. — Vol. 62. — P. 747–754.
74. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Annual Report 2014. — [Electronic resource] : . — URL : <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2014>.
75. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Annual Report 2016. — [El. resource] : Australian Orthopaedic Association. — URL : <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2016>.
76. Ball, A.M. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients / A.M. Ball, D.L. Gillen, N.S. Weiss [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288, N 23. — P. 3014–3018.
77. Barnett, E. The radiological diagnosis of osteoporosis: anew approach / E. Barnett, B.E. Nordin // *Clin. Radiol.* — 1960. — Vol. 11. — P. 166–174.
78. Baron, R. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments / R. Baron, M. Kneissel // *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19, N 2. — C. 179–192.
79. Bashir, F. Pattern of dyslipidemia and its association with hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus / F. Bashir, Z.U. Khan, N.K. Seetlani, Z. Sheikh // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* — 2017. — Vol. 29, N 4. — P. 604–609.
80. Beaubrun, A.C. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients / A.C. Beaubrun, R.D. Kilpatrick, J.K. Freburger [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 24. — P. 1461–1469.
81. Beaulé, P.E. Management of Ficat stage III and IV osteonecrosis of the hip / P.E. Beaulé, H.C. Amstutz // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 2004. — Vol. 12, N 2. — C. 96–105.
82. Bell, O. The protein phosphatase calcineurin determines basal parathyroid hormone gene expression / O. Bell, E. Gaberman, R. Kilav [et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 19, N 2. — P. 516–526.

83. Bergink, A.P. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study / A.P. Bergink, A.G. Uitterlinden, J.P. Van Leeuwen [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 15, N 5. — P. 230–237.
84. Bikle, D.D. Different responses of trabecular and cortical bone to 1,25(OH)2D3 infusion / D.D. Bikle, B.P. Halloran, C. McGalliard-Cone, E. Morey-Holton // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 259. — P. 715–722.
85. Blacha, J. Bipolar cemented hip hemiarthroplasty in patients with femoral neck fracture who are on hemodialysis is associated with risk of stem migration / J. Blacha, R. Kolodziej, M. Karwanski // *Acta Ortop.* — 2009. — Vol. 80, N 2. — P. 174–178.
86. Block, G.A. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis / G.A. Block, R.D. Kilpatrick, K.A. Lowe [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8, N 12. — P. 2132–2140.
87. Bouquegneau, A. Bone disease after kidney transplantation / A. Bouquegneau, S. Salam, P. Delanaye [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — Vol. 11. — P. 1282–1296.
88. Bradford, D.S. Total hip arthroplasty in renal transplant recipients / D.S. Bradford, P.C. Janes, R.S. Simmons, J.S. Najarian // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1983. — Vol. 181. — P. 107–114.
89. Brauer, C.A. Incidence and mortality of hip fractures in the United States / C.A. Brauer, M. Coca-Perraillon, D.M. Cutler, A.B. Rosen // *JAMA.* — 2009. — Vol. 302, N 14. — P. 1573–1579.
90. Breijawi, N. Bone Mineral Density and Vitamin D Status in Female and Male Patients with Osteoarthritis of the Knee or Hip / N. Breijawi, A. Eckardt, M.B. Pitton [et al.] // *Eur. Surg. Res.* — 2009. — Vol. 42, N 1. — P. 1–10.
91. Bucci, J.R. Hospitalizations for total hip arthroplasty after renal transplantation in the United States / J.R. Bucci, R.J. Oglesby, L.Y. Agodoa, K.C. Abbott // *Am. J. Transplant.* — 2002. — Vol. 2, N 10. — P. 999–1004.

92. Burdmann, E.A. Cyclosporine nephrotoxicity / E.A. Burdmann, T.F. Andoh, L. Yu, W.M. Bennett // *Semin. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23, N 5. — P. 465–476.
93. Calvet, J. High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis / J. Calvet, C. Orellana, M. Larrosa [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 45, N 1. — P. 41–44.
94. Carlini, R.G. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function / R.G. Carlini, E. Rojas, J.R. Weisinger [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 36. — P. 160–166.
95. Carrillo-López, N. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease / N. Carrillo-López, S. Panizo, C. Alonso-Montes [et al.] // *Kidney Int.* — 2016. — Vol. 90. — P. 77–89.
96. Cavanaugh, P.K. Complications and Mortality in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty: A Comparison Between Dialysis and Renal Transplant Patients / P.K. Cavanaugh, A.F. Chen, M.R. Rasouli [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2016. — Vol. 31. — P. 465–472.
97. Cavanaugh, P.K. Complications and Mortality in chronic Renal Failure patients undergoing Total joint arthroplasty: a comparison Between dialysis and Renal Transplant patients / P.K. Cavanaugh, A.F. Chen, M.R. Rasouli [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2016. — Vol. 31, N 2. — P. 465–472.
98. Charra, B. “Dry weight” in dialysis: the history of a concept / B. Charra // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 1882–1883.
99. Chen, H.Y. Relationship between fetuin-A, vascular calcification and fracture risk in dialysis patients / H.Y. Chen, Y.L. Chiu, S.P. Hsu [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 7. — P. e0158789.
100. Chen, J.-H. Total knee arthroplasty in patients with dialysis: early complications and mortality / J.-H. Chen, F.-C. Kuo, J.-W. Wang // *Biomed. J.* — 2014. — Vol. 37, N 2. — P. 84–89.
101. Chen, Y.-J. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in

peritoneal dialysis / Y.-J. Chen, P.-T. Kung, Y.-H. Wang [et al.] // *Osteoporosis Int.* — 2014. — Vol. 25, N 5. — P. 1513–1518.

102. Cheraghi-Sohi, S. Patient priorities in osteoarthritis and comorbid conditions: a secondary analysis of qualitative data / S. Cheraghi-Sohi, P. Bower, A. Kennedy [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2013. — Vol. 65, N 6. — P. 920–927.

103. Chmell, S.J. Total hip replacement in patients with renal transplants / S.J. Chmell, C.M. Schwartz, J.L. Giacchino, T.S. Ing // *Arch. Surg.* — 1983. — Vol. 118, N 4. — P. 489–495.

104. Cho, Y.-J. Promotion of osseointegration of anodized titanium implants with a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 submicron particle coating / Y.-J. Cho, S.-J. Heo, J.-Y. Koak [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* — 2011. — Vol. 26, N 6. — P. 1225–1232.

105. Choukroun, J. Two Neglected Biologic Risk Factors in Bone Grafting and Implantology: High Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Low Serum Vitamin D / J. Choukroun, G. Khoury, F. Khoury [et al.] // *J. Oral Implantol.* — 2014. — Vol. 40, N 1. — P. 110–114.

106. Christodoulou, S. Vitamin D and Bone Disease / S. Christodoulou, T. Goula, A. Ververidis, G. Drosos // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 396541.

107. Cift, H. Four extremity fractures in a patient with renal osteodystrophy / H. Cift, K. Unay, K. Ozkan [et al.] // *J. Ren. Care.* — 2010. — Vol. 36. — P. 21–24.

108. Coco, M. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone / M. Coco, H. Rush // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 36. — P. 1115–1121.

109. Cristina Di Gioia, M. Echocardiographic findings in haemodialysis patients according to their state of hydration / M. Cristina Di Gioia, R. Gascuena, P. Gallar [et al.] // *Nefrologia* — 2017. — Vol. 37, N 1. — P. 47–53.

110. Cruz, E.A. Histologic evolution of bone disease 6 months after

successful kidney transplantation / E.A. Cruz, J.R. Lugon, V. Jorgetti [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 44. — P. 747–756.

111. Cuffe, M.J. Dialysis-associated spondyloarthropathy. Report of 10 cases / M.J. Cuffe, M.N. Hadley, G.A. Herrera, R.B. Morawetz // *J. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 80, N 4. — P. 694–700.

112. Danese, M.D. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis / M.D. Danese, J. Kim, Q.V. Doan [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2006. — Vol. 47. — P. 149–156.

113. Daugirdas, J.T. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update / J.T. Daugirdas // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. — Vol. 38, Suppl. 4. — P. 11–17.

114. Daugirdas, J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error / J.T. Daugirdas // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1993. — Vol. 4, N 5. — P. 1205–1213.

115. DeLee, J.G. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement / J.G. DeLee, J. Charnley // *Clin. Orthop.* — 1976. — Vol. 121. — P. 20–32.

116. Delgado, C. Association of self-reported frailty with falls and fractures among patients new to dialysis / C. Delgado, S. Shieh, B. Grimes [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2015. — Vol. 42. — P. 134–140.

117. Dember, L.M. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? / L.M. Dember, B.L. Jaber // *Semin. Dial.* — 2006. — Vol. 19, N 2. — P. 105–109.

118. Deo, S. Total hip replacement in renal transplant patients / S. Deo, C.L. Gibbons, M. Emerton, A.H. Simpson // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1995. — Vol. 77, N 2. — P. 299–302.

119. Devlin, V.J. Total hip arthroplasty after renal transplantation. long-term follow-up study and assessment of metabolic bone status / V.J. Devlin, T.A. Einhorn, S.L. Gordon [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 1988. — Vol. 3, N 3. — P. 205–213.

120. Dooley, A.C. Increased risk of hip fracture among men with CKD /

A.C. Dooley, N.S. Weiss, B. Kestenbaum // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 51. — P. 38–44.

121. Douros, K. Asthma and allergy “Epidemic” and the role of Vitamin D deficiency / K. Douros, B. Boutopoulou, S. Fouzas, I. Loukou // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2017. — Vol. 996. — P. 169–183.

122. Dvorak, G. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat / G. Dvorak, A. Fögl, G. Watzek [et al.] // *Clin. Oral. Implants. Res.* — 2012. — Vol. 23, N 11. — P. 1308–1313.

123. Eknoyan, G. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease / G. Eknoyan, A. Levin, N.W. Levin // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1–201.

124. Elliott, M.J. Estimated GFR and fracture risk: a population-based study / M.J. Elliott, M.T. James, R.R. Quinn [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8. — P. 1367–1376.

125. Ensrud, K.E. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women / K.E. Ensrud, L.-Y. Lui, B.C. Taylor [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167. — P. 133.

126. ERA — EDTA Registry: ERA EDTA Registry, Annual Report 2013. — Amsterdam, The Netherlands : Academical Medical Center, 2013. — 148 p.

127. Evenepoel, P. Poor Vitamin K Status Is Associated With Low Bone Mineral Density and Increased Fracture Risk in End-Stage Renal Disease / P. Evenepoel, K. Claes, B. Meijers [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2019. — Vol. 34, N 2. — P. 262–269.

128. Felson, D.T. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: Results of two longitudinal studies / D.T. Felson, J. Niu, M. Clancy // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, N 1. — P. 129–136.

129. Fernandez, F. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions / F. Fernandez, C. Goudable, P. Sie [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 1985. — Vol. 59. — P. 139–148.

130. Figurek, A. The frequency of bone fractures among patients with

chronic kidney disease not on dialysis: two-year follow-up / A. Figurek, V. Vlatkovic, D. Vojvodic [et al.] // *Rom. J. Intern.* — 2017. — Vol. 55, N 4. — P. 222–228.

131. Fink, H.A. Comparative Effectiveness Review No 37. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment / H.A. Fink, A. Ishani, B.C. Taylor [et al.]. — Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. — 1004 p.

132. Fried, L.F. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults / L.F. Fried, M.L. Biggs, M.G. Shlipak [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 282–286.

133. Frisch, N.B. Early-Stage Chronic Kidney Disease and Hip Fracture Mortality / N.B. Frisch, N. Wessell, T.R. Jildeh [et al.] // *J. Surg. Orthop. Adv. Fall.* — 2018. — Vol. 27, N 3. — P. 226–230.

134. Fögl, A. Alveolar bone regeneration in response to local application of calcitriol in vitamin D deficient rats / A. Fögl, R. Gruber, H. Agis [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2015. — Vol. 42, N 1. — P. 96–103.

135. Fukuda, N. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients / N. Fukuda, H. Tanaka, Y. Tominaga [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 1436–1443.

136. Fukunishi, S. Results of total hip arthroplasty for dialysis arthropathy in long-term hemodialysis patients / S. Fukunishi, T. Fukui, S. Nishio [et al.] // *J. Orthop. Sci.* — 2009. — Vol. 14, N 3. — P. 285–291.

137. Fusaro, M. Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus / M. Fusaro, M. Gallieni, A. Agbi [et al.] // *J. Nephrol.* — 2019. — Vol. 32, N 4. — P. 635–643.

138. Fusaro, M. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: VItamin K Italian (VIKI) dialysis study / M. Fusaro, M. Noale, V. Viola [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2012. — Vol. 27, N 11. — P. 2271–2278.

139. Galbusera, M. Treatment of bleeding in dialysis patients / M. Galbusera, G. Remuzzi, P. Boccardo // *Semin. Dial.* — 2009. — Vol. 22, N 3. — P. 279–286.
140. Garza-Mayers, A.C. The successful use of apixaban in dialysis patients with calciphylaxis who require anticoagulation: a retrospective analysis / A.C. Garza-Mayers, R. Shah, D.B. Sykes [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2018. — Vol. 48. — P. 168–171.
141. Glowacki, J. Osteoporosis and Vitamin-D Deficiency Among Postmenopausal Women with Osteoarthritis Undergoing Total Hip Arthroplasty / J. Glowacki, S. Hurwitz, T.S. Thornhill [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2003. — Vol. 85, N 12. — P. 2371–2377.
142. Goffin, E. Long-term survivorship analysis of cemented total hip replacement (THR) after avascular necrosis of the femoral head in renal transplant recipients / E. Goffin, G. Baertz, J.J. Rombouts // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 21, N 3. — P. 784–788.
143. Gogusev, J. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism / J. Gogusev, P. Duchambon, B. Hory [et al.] // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, N 1. — P. 328–336.
144. Goula, T. Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country / T. Goula, A. Kouskousis, G. Drosos [et al.] // *J. Orthop. Traumatol.* — 2015. — Vol. 16, N 1. — P. 35–39.
145. Graciolli, F.G. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease / F.G. Graciolli, K.R. Neves, F. Barreto [et al.] // *Kidney Int.* — 2017. — Vol. 91, N 6. — P. 1436–1446.
146. Griffin, F.M. The posterior condylar angle in osteoarthritic knees / F.M. Griffin, J.N. Insall, G.R. Scuderi // *J. Arthroplasty* — 1998. — Vol. 13. — P. 812–815.
147. Gruen, T.A. "Modes of failure" of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening / T.A. Gruen, G.M. McNeice, H.C. Amstutz // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1979. — Vol. 141. — P. 17–27.

148. Habener, J.F. Calcium-dependent intracellular degradation of parathyroid hormone: A possible mechanism for the regulation of hormone stores / J.F. Habener, B. Kemper, J.T. Jr. Potts // *Endocrinology*. — 1975. — Vol. 97, N 2. — P. 431–441.

149. Hanebutt, F. Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders / F. Hanebutt, N. Rolf, A. Loesel, E. Kuhlish // *Haemophilia*. — 2008. — Vol. 14, N. 3. — P. 524–530.

150. Hansen, D. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study // D. Hansen, J.B. Olesen, G.H. Gislason [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2016. — Vol. 31. — P. 1654–1662.

151. Havan, M. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients / M. Havan, C.H. Razi, A.D. Bulus // *Arch. Argent. Pediatr*. — 2017. — Vol. 115, N 4. — P. 336–342.

152. Heaf, J.G. Relative survival of peritoneal dialysis and haemodialysis patients: effect of cohort and mode of dialysis initiation / J.G Heaf, S. Wehberg // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 1, N 9(3). — P. 90–119.

153. Hegde, V. Singledose, preoperative vitamin-D supplementation decreases infection in a mouse model of periprosthetic joint infection / V. Hegde, E.M. Dworsky, A.I. Stavrakis [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am*. — 2017. — Vol. 99, N 20. — P. 1737–1744.

154. Ho, L.T. Renal osteodystrophy in chronic renal failure / L.T. Ho, S.M. Sprague // *Semin. Nephrol*. — 2002. — Vol. 22, N 6. — P. 488–493.

155. Hochberg, M.C. Osteoarthritis: a story of close relationship between bone and cartilage / M.C. Hochberg // *Medicographia*. — 2013. — Vol 35, N 2. — P. 139–254.

156. Hodsman, A.B. Fragility fractures in dialysis and transplant patients. Is it osteoporosis, and how should it be treated? / A.B. Hodsman // *Perit. Dial. Int*. — 2001. — Vol. 21, Suppl. 3. — P. 247–255.

157. Hong, H.H. Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs / H.H. Hong, T.H. Yen, A. Hong // *J. Cell. Mol. Med*. — 2015.

— Vol. 19, N 6. — P. 1208–1217.

158. Hong, H.H. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs / H.H. Hong, T.A. Chou, J.C. Yang, C.J. Chang // *Clin. Oral. Implants Res.* — 2012. — Vol. 23, N 10. — P. 1187–1192.

159. Hottelart, C. Fournier Heparin-Induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin / C. Hottelart, J.M. Achard, Ph. Moriniere [et al.] // *Artificial. Organs.* — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 614–617.

160. Huang, M.-J. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study / M.-J. Huang, W. Ri-bao, W. Yang [et al.] // *BMJ Open.* — 2017. — Vol. 7. — P. e014294.

161. Huaux, J.P. [Articular amyloidosis, femoral neck fracture and chronic periodic hemodialysis] / J.P. Huaux, H. Noël, P. Bastien [et al.] // *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* — 1985. — Vol. 52, N 3. — C. 179–182. (In French).

162. Iimori, S. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients-a single-center cohort study / S. Iimori, Y. Mori, W. Akita [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — Vol. 27, N 1. — P. 345–351.

163. Inkrott, B.P. Hypovitaminosis D in Patients Undergoing Shoulder Arthroplasty: A Single-Center Analysis / B.P. Inkrott, J.L. Koberling, C.R. Noel // *Orthopedics.* — 2016. Vol. 39, N 4. — P. 651–656.

164. Jadoul, M. Dialysis-related amyloidosis: importance of biocompatibility and age / M. Jadoul // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13, Suppl. 7. — P. 61–64.

165. Jadoul, M. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / M. Jadoul, J.M. Albert, T. Akiba [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1358–1366.

166. Janeva-Jovanovska, E. Relationship between Vitamin D, Inflammation and Lung Function In Patients with Severe Uncontrolled Asthma /

E. Janeva-Jovanovska, D. Dokic, B. Jovkovska-Kaeva [et al.] // Open Access Maced. J. Med. Sci. — 2017. — Vol. 5, N 7. — P. 899–903.

167. Jansen, J.A. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state / J.A. Jansen, F.S. Haddad // Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 2013. — Vol. 95, N 8. — P. 569–572.

168. Jean, G. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients / G. Jean, J.C. Souberbielle, C. Chazot // Nutrients. — 2017. — Vol. 9, N 4. — P. 328.

169. John, R. Simultaneous, Non-traumatic, Bilateral Neck Femur Fractures in Uremic Renal Osteodystrophy: A Report of Three Cases and Literature Review / R. John, P. Kumar, S. Aggarwal [et al.] // J. Orthop. Case Rep. — 2018. — Vol. 8, N 2. — P. 90–94.

170. Karapinar, H. Spontaneous bilateral femoral neck fractures in a young adult with chronic renal failure / H. Karapinar, M. Ozdemir, S. Akyol, O. Ulkü // Acta Orthop. Belg. — 2003. — Vol. 69. — P. 82–85.

171. Kawakami, M. Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats / M. Kawakami, T. Takano-Yamamoto // J. Bone Miner. Metab. — 2004. — Vol. 22, N 6. — P. 541–546.

172. Keller, C. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: across-sectional analysis from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / C. Keller, R. Katz, M. Cushman // BMC Nephrol. — 2008. — Vol. 9. — P. 9.

173. Kelly, J. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model / J. Kelly, A. Lin, C.J. Wang [et al.] // J. Prosthodont. — 2009. — Vol. 18, N 6. — P. 473–478.

174. Kenzora, J.E. Hip arthroplasty and the renal transplant patient / J.E. Kenzora, C.B. Sledge // The Hip. Procs third open scientific meeting of the hip society. — St. Louis : Mosby; 1975. — P. 33–59.

175. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int.* — 2009. — Vol. 76, Suppl. 113. — P. S1–S130.

176. Kienreich, K. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease / K. Kienreich, M. Grubler, A. Tomaschitz [et al.] // *Indian J. Med. Res.* — 2013. — Vol. 137, N 4. — P. 669–679.

177. Kim, C.S. Vitamin D and chronic kidney disease / C.S. Kim, S.W. Kim // *Korean J. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 29, N 4. — P. 416–427.

178. Kim, S.J. Left atrial volume is an independent predictor of mortality in CAPD patients / S.J. Kim, S.H. Han, J.T. Park [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — P. 3732–3739.

179. Kirino, S. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats / S. Kirino, J. Fukunaga, S. Ikegami [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* — 2004. — Vol. 22, N 6. — P. 554–560.

180. Kohlmeier, M. Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status / M. Kohlmeier, J. Saupe, M.J. Shearer [et al.] // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, N 4. — P. 1218–1221.

181. Konstantinidis, I. Vitamin D3 deficiency and its association with nasal polyposis in patients with cystic fibrosis and patients with chronic rhinosinusitis / I. Konstantinidis // *Am. J. Rhinol. Allergy.* — Vol. 31, N 6. — P. 395–400.

182. Konstari, S. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: A cohort study of 5274 Finns / S. Konstari, L. Kaila-Kangas, T. Jääskeläinen [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2014. — Vol. 53, N 10. — P. 1778–1782.

183. Kozek-Langenecker, S. Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia / S. Kozek-Langenecker, T. Masaki, H. Mohammad [et al.] // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 56. — P. 299–305.

184. Kuntz, D. Destructive spondyloarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome / D. Kuntz, B. Naveau, T. Bardin [et al.] // *Arthritis Rheum.* —

1984. — Vol. 27, N 4. — P. 369–375.

185. Lavernia, C.J. Vitamin D insufficiency in patients with THA: Prevalence and effects on outcome / C.J. Lavernia, J.M. Villa, D.A. Iacobelli, M.D. Rossi // *Clin Orthop Relat Res.* — 2014. — Vol. 472, 2. — P. 681–686.

186. Lavi-Moshayoff, V. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop / V. Lavi-Moshayoff, G. Wasserman, T. Meir [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2010. — Vol. 299, N 4. — P. 882–889.

187. Lee, A. Effect of hypovitaminosis D on postoperative pain outcomes and short-term health-related quality of life after knee arthroplasty: a cohort study / A. Lee, S.K. Chan, W. Samy [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2015. — Vol. 94, N 4. — P. e1812.

188. Lehmann, G. Renal osteodystrophy After Successful Renal Transplantation: A Histomorphometric Analysis in 57 Patients / G. Lehmann, U. Ott, G. Stein [et al.] // *Transplant. Proc.* — 2007. — Vol. 39, N 10. — P. 3153–3158.

189. Leite, A.A. Comorbidities in patients with Osteoarthritis: Frequency and impact on pain and physical function / A.A. Leite, A.J. Costa, A. Lima Bde [et al.] // *Rev. Bras. Reumatol.* — Vol. 51, N 2. — P. 113–117.

190. Levey, A.S. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 604–612.

191. Levey, A.S. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A.S. Levey, P.E. de Jong, J. Coresh [et al.] // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 80. — P. 17–28.

192. Li, K. Effect modification of hypertension on the association of vitamin D deficiency with severity of coronary stenosis / K. Li, W. Zhao, L. Wang [et al.] // *Blood Press.* — 2018. — Vol. 27, N 3. — P. 134–140.

193. Li, S. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF- β 1 in ovariectomized rats / S. Li, G. Niu, Y. Wu

[et al.] // Osteoarthr. Cartil. — 2016. — Vol. 24, N 2. — P. 345–353.

194. Li, W.C. Uncemented total hip arthroplasty in chronic hemodialysis patients / W.C. Li, C.H. Shih, S.W. Ueng [et al.] // Acta Orthop. — 2010. — Vol. 81, N 2. — P. 178–182.

195. Lidor, C. Biochemical and biomechanical properties of avian callus after local administration of dihydroxylated vitamin D metabolites / C. Lidor, S. Dekel, M.S. Meyer [et al.] // J. Bone Joint. Surg. Am. — 1990. — Vol. 72–B, N 1. — P. 137–140.

196. Lidor, C. Healing of rachitic lesions in chicks by 24R,25-dihydroxycholecalciferol administered locally into bone / C. Lidor, I. Atkin, A. Ornoy [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1987. — Vol. 2, N 2. — P. 91–98.

197. Lieberman, J.R. Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure / J.R. Lieberman, M.D. Fuchs, S.B. Haas [et al.] // J. Arthroplasty. — 1995. — Vol. 10, N 2. — P. 191–195.

198. Lieu, D. Review article: Total hip replacement in haemodialysis or renal transplant patients / D. Lieu, I.A. Harris, J.M. Naylor, R. Mittal // J. Orthop. Surg. (Hong Kong). — 2014. — Vol. 22, N 3. — P. 393–398.

199. Lim, B.H. Cementless total hip arthroplasty in renal transplant patients / B.H. Lim, S.J. Lim, Y.W. Moon, Y.S. Park // Hip Int. — 2012. — Vol. 22, N 5. — P. 516–520.

200. Lisman, T. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity / T. Lisman, N. Tamara // Hepatology (Baltimore, Md.). — 2006. — Vol. 44, N. 1. — P. 53–61.

201. Liu, H. Local administration of calcitriol positively influences bone remodeling and maturation during restoration of mandibular bone defects in rats / H. Liu, J. Cui, W. Feng [et al.] // Mater Sci. Eng. — 2015. — Vol. 49. — P. 14–24.

202. Liu, W. Chronic kidney disease impairs bone defect healing in rats / W. Liu, N. Kang, D. Seriwatanachai [et al.] // Sci. Rep. — 2016. — Vol. 6. — P. 23041.

203. Liu, W. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium

implants in chronic kidney disease mice / W. Liu, S. Zhang, D. Zhao [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, N 4. — P. 1–6.

204. Livio, M. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure / M. Livio, P.M. Mannucci, G. Vigano // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315, N 12. — P. 731–735.

205. Livio, M. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions / M. Livio, E. Gotti, D. Marchesi [et al.] // *Lancet*. — 1982. — Vol. 2. — P. 1013–1015.

206. Louati, K. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis / K. Louati, C. Vidal, F. Berenbaum, J. Sellam // *RMD Open*. — 2015. — Vol. 1. — P. e000077.

207. Lu, H. Vitamin D-deficiency induces eosinophil spontaneous activation / H. Lu, R.D. Xie, R. Lin [et al.] // *Cell Immunol.* — 2017. — Vol. 322. — P. 56–63.

208. Lutz, J. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations / J. Lutz, K. Jurk, H. Schinzel // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2017. — N 10. — P. 135–138.

209. Lyanage, T. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systemic review / T. Lyanage, T. Ninomiya, V. Jha [et al.] // *Lancet*. — 2015. — Vol. 385. — P. 1975–1982.

210. Määttä, A.M. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms / A.M. Määttä, A. Kotaniemi-Syrjänen, K. Malmström [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2017. — Vol. 119, N 3. — P. 227–231.

211. Maier, G.S. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? / G.S. Maier, U. Maus, D. Lazovic // *J. Orthop. Traumatol.* — 2016. — Vol. 17, N 4. — P. 297–302.

212. Maier, G.S. Vitamin D deficiency in orthopaedic patients: A single center analysis / G.S. Maier, P. Jakob, K. Horas [et al.] // *Acta Orthop. Belg.* —

2013. — Vol. 79, N 5. — P. 587–591.

213. Malluche, H.H. Bone disease after renal transplantation / H.H. Malluche, M.-C. Monier-Faugere, J. Herberth // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2014. — Vol. 6. — P. 367–402.

214. Malluche, H.H. Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors / H.H. Malluche, M.-C. Monier-Faugere, G. Blomquist, D.L. Davenport // *Osteoporos. Int.* — 2017. — 2018. — Vol. 29, N 1. — P. 125–134.

215. Maniar, R.N. Effect of Preoperative Vitamin D Levels on Functional Performance after Total Knee Arthroplasty / R.N. Maniar, A.M. Patil, A.R. Maniar [et al.] // *Clin. Orthop. Surg.* — 2016. — Vol. 8, N 2. — P. 153–156.

216. Mannucci, P.M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years / P.M. Mannucci // *Blood.* — 1997, — Vol. 90, N 7. — P. 2515–2521.

217. Maravic, M. Dementia is a major risk factor for hip fractures in patients with chronic kidney disease / M. Maravic, A. Ostertag, P. Urena [et al.] // *Osteoporosis Int.* — 2016. — Vol. 27. — P. 1665–1669.

218. Maravic, M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients / M. Maravic, A. Ostertag, P.U. Torres [et al.] // *Osteoporosis Int.* — 2014. — Vol. 25. — P. 159–165.

219. Marston, S.B. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study / S.B. Marston, K. Gillingham, R.F. Bailey, E.Y. Cheng // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2002. — Vol. 84-a, N 12. — P. 2145–2151.

220. Martin, K.J. Metabolic bone disease in chronic kidney disease / K.J. Martin // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 875–885.

221. Martinez-Cano, J.P. Prospective quality of life assessment after hip and knee arthroplasty: short- and mid-term follow-up results / J.P. Martinez-Cano, J.P. Herrera-Escobar, A.S. Arango Gutierrez [et al.] // *Arthroplast. Today* — 2017. — Vol. 3, N 2. — P. 125–130.

222. Mathew, A. Chronic kidney disease and postoperative mortality: a

systematic review and meta-analysis / A. Mathew, P.J. Devereaux, A. O'Hare [et al.] // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 73, N 9. — P. 1069–1081.

223. Mathew, A.T. Increasing hip fractures in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis / A.T. Mathew, A. Hazzan, K.D. Jhaveri [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2014. — Vol. 40. — P. 451–457.

224. Matos, B. Gait & Postur Vitamin D is related to gait recovery after total hip arthroplasty : A prospective analysis / B. Matos, A. Dal, S.B. De Oliveira [et al.] // *Gait Posture.* — 2016. — Vol. 50. — P. 96–101.

225. McAloon, C.J. The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: An analysis of the world health organization global health estimates data / C.J. McAloon, L.M. Boylan, T. Hamborg [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 224. — P. 256–264.

226. McCleery, M.A. Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland / M.A. McCleery, W.J. Leach, T. Norwood // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2010. — Vol. 92. — P. 1535–1539.

227. Miller, P.D. Chronic kidney disease and the skeleton / P.D. Miller // *Bone Res.* — 2014. — Vol. 2. — P. 140–144.

228. Miller, P.D. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease / P.D. Miller // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2005. — Vol. 3, N 1. — P. 5–12.

229. Misch, C.E. Density of bone: effect of treatment plans, surgical approach, healing and progressive bone loading / C.E. Misch // *Int. J. Oral Implantol.* — 1990. — Vol. 6, N 2. — P. 23–31.

230. Mittalhenkle, A. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population / A. Mittalhenkle, D. Gillen, C. Stehman-Breen // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 4. — P. 672–679.

231. Moe, S. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving global Outcomes (KDIGO) / S. Moe, T. Drüeke, J. Cunningham [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69, N 11. — P. 1945–1953.

232. Moffatt, M.F. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma / M.F. Moffatt, I.G. Gut, F. Demenais [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1211–1221.

233. Monier-Faugere, M.C. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation / M.C. Monier-Faugere, H. Mawad, Q. Qi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 1093–1099.

234. Morrison, R.J.M. VASO (Vitamin D and Arthroplasty Surgery Outcomes) study — supplementation of vitamin D deficiency to improve outcomes after total hip or knee replacement: study protocol for a randomised controlled feasibility trial / R.J.M. Morrison, D. Bunn, W.K. Gray [et al.] // *Trials.* — 2017. — Vol. 18. — P. 514.

235. Nagoya, S. Efficacy of cementless total hip arthroplasty in patients on long-term hemodialysis / S. Nagoya, M. Nagao, J. Takada [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2005. — Vol. 20, N 1. — P. 66–71.

236. Nair, S.S. Temporal trends in the incidence, treatment, and outcomes of hip fracture in older patients initiating dialysis in the United States / S.S. Nair, A.A. Mitani, B.A. Goldstein [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013. — Vol. 8. — P. 1336–1342.

237. Naito, Y. The influence of 1 α .25-dihydroxyvitamin D3 coating on implant osseointegration in the rabbit tibia / Y. Naito, R. Jimbo, M.S. Bryington [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Res.* — 2014. — Vol. 5, N 3. — P. 1–8.

238. Nakamura, Y. Effect of preoperative combined treatment with alendronate and calcitriol on fixation of hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats / Y. Nakamura, K. Hayashi, S. Abu-Ali [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2008. — Vol. 90, N 4. — P. 824–832.

239. National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland. 11th Annual Report. — [Electronic resource] : National Joint Registry. — URL : <http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/default.aspx>.

240. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* —

2003. — Vol. 42, N 4, Suppl. 3. — P. 1–201.

241. Nawabi, D.H. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? / D.H. Nawabi, K.F. Chin, R.W. Keen, F.S. Haddad // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2010. — Vol. 92–B, N 4. — P. 496–499.

242. Naylor, K.L. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function / K.L. Naylor, A.X. Garg, G. Zou [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 10. — P. 646–653.

243. Naylor, K.L. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease / K.L. Naylor, E. McArthur, W.D. Leslie [et al.] // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 86. — P. 810–818.

244. Naylor, K.L. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults with reduced kidney function / K.L. Naylor, J. Prior, A.X. Garg [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — Vol. 11, N 11. — P. 2032–2040.

245. Nickolas, T.L. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States / T.L. Nickolas, D.J. McMahon, E. Shane // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 3223–3232.

246. Nikodimopoulou, M. Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease / M. Nikodimopoulou, S. Liakos // *Hippokratia.* — 2011. — Vol. 15, Suppl. 1. — P. 33–38.

247. Ormrod, D. Experimental uremia. Description of a model producing varying degrees of stable uremia / D. Ormrod, T. Miller // *Nephron.* — 1980. — Vol. 26, N 5. — P. 249–254.

248. Palamaner Subash Shantha, G. Efficiency and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis / G. Palamaner Subash Shantha, A. Kumar, M. Sethi [et al.] // *Peer J.* — 2015. — Vol. 3. — P. e835.

249. Parfitt, A.M. Bone histomorphometry: standartization of nomenclature, symbols, and units / A.M. Parfitt, M.K. Drezner, F.H. Glorieux [et

al.] // J. Bone Min. Res. — 1987. — Vol. 2, N 6. — P. 595-610.

250. Parikh, A.M. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR : a population based perspective / A.M. Parikh, F.A. Spencer, D. Lessard // Am. J. Kidney Dis. — 2011. — Vol. 58. — P. 746–755.

251. Pavord, S. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease / S. Pavord, B. Myers // Blood Rev. — 2011. — Vol. 25. — P. 271–278.

252. Pilz, S. Vitamin D status and arterial hypertension: A systematic review / S. Pilz, A. Tomaschitz, E. Ritz, T.R. Pieber // Nat. Rev. Cardiol. — 2009. — N 10. — P. 621–630.

253. Pimentel, S.P. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats / S.P. Pimentel, R.C. Casarin, F.V. Ribeiro [et al.] // J. Appl. Oral Sci. — 2016. — Vol. 24, N 1. — P. 45–51.

254. Ponnusamy, K.E. Inpatient Mortality and Morbidity for dialysis-dependent patients undergoing primary Total Hip or knee arthroplasty / K.E. Ponnusamy, A. Jain, S.C. Thakkar [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. — 2015. — Vol. 97, N 16. — P. 1326–1332.

255. Puvanesarajah, V. Outcomes following surgical management of femoral neck fractures in elderly dialysis-dependent patients / V. Puvanesarajah, R. Amin, R. Qureshi [et al.] // Arch. Orthop. Trauma. Surg. — 2018. — Vol. 138, N 6. — P. 757–764.

256. Rafiq, S. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / S. Rafiq, P.B. Jeppesen // Nutrients. — Vol. 10, N 1. — P. E59.

257. Ranstam, J. Statistical analysis of arthroplasty data. II guidelines / J. Ranstam, J. Kärrholm, P. Pulkkinen [et al.] // Acta Orthop. — 2011. — Vol. 82, N 3. — P. 258–267.

258. Raps, M. Sex hormone-binding globulins a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives / M. Raps, F. Helmerhost, K. Fleisher [et al.] // J.

Thromb. Haemost. — 2012. — Vol. 10, N. 6. — P. 992–997.

259. Renew, J.R. A simple protocol to improve safety and reduce cost in hemodialysis patients undergoing elective surgery. Middle East / J.R. Renew, S.L. Pai // J. Anaesthesiol. — 2014. — Vol. 22. — P. 487–492.

260. Robert, E. Reilly Unfractionated Heparin for Hemodialysis: Still the best option / E. Robert, F. Robert // Semin Dial. — 2010. — Vol. 23, N 5. — P. 510–515.

261. Robinson, B.M. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: Differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices / B.M. Robinson, T. Akizawa, K. Jager [et al.] // Lancet. — 2016. — Vol. 388. — P. 294–306.

262. Ross, L.V. Hemodialysis-related amyloidosis of bone / L.V. Ross, G.J. Ross, M. Mesgarzadeh [et al.] // Radiology. — 1991. — Vol. 178, N 1. — P. 263–265.

263. Sakabe, T. Life expectancy and functional prognosis after femoral neck fractures in hemodialysis patients / T. Sakabe, R. Imai, H. Murata [et al.] // J. Orthop. Trauma. — 2006. — Vol. 20. — P. 330–336.

264. Salomó-Coll, O. Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs. Part II / O. Salomó-Coll, J.E. Maté-Sánchez de Val, M.P. Ramírez-Fernandez [et al.] // Clin. Oral. Implants. Res. — 2016. — Vol. 27, N 7. — P. 896–903.

265. Sami, A. The Latest Evidence from Vitamin D Intervention Trials for Skeletal and Non-skeletal Outcomes / A. Sami, B. Abrahamsen. — [Electronic resource] : Calcif. Tissue Int. — 2019. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-019-00616-y>.

266. Santos Araújo, E.P.D. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in adolescent students of a capital of northeastern Brazil / E.P.D. Santos Araújo, D.J.M. Queiroz, J.P.R. Neves [et al.] // Nutr. Hosp. — 2017. — Vol. 34, N 5. — P. 1416–1423.

267. Shin, K.-Y. Vitamin D deficiency adversely affects early post -

operative functional outcomes after total knee arthroplasty / K.-Y. Shin, K.K. Park, S.-H. Moon [et al.] // *Knee Surg. Sport Traumatol. Arthrosc.* — 2017. — Vol. 25, N 11. — P. 3424–3430.

268. Shrader, M.W. Total hip arthroplasty in patients with renal failure: a comparison between transplant and dialysis patients / M.W. Shrader, D. Schall, J. Parvizi [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2006. — Vol. 21, N 3. — P. 324–329.

269. Silver, J. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease / J. Silver, T. Naveh-Many // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2013. — Vol. 9, N 11. — P. 641–649.

270. Silverstein, M.D. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study / M.D. Silverstein, J.A. Heit, D.N. Mohr [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 585–593.

271. Solak, Y. Spontaneous Bilateral Humeral Shaft Fracture Due to Severe Renal Osteodystrophia / Y. Solak, Z. Biyik, O. Ozbek [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 342, N 1. — P. 55.

272. Sprague, S. Vitamin D use and health outcomes after surgery for hip fracture / S. Sprague, G. Slobogean, E. Bogoch [et al.] // *Orthopedics.* — 2017. — Vol. 40, N 5. — P. 868–875.

273. Stehman-Breen, C.O. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease / C.O. Stehman-Breen, D.J. Sherrard, A.M. Alem [et al.] // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58. — P. 2200–2205.

274. Stehman-Breen, C.O. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease / C.O. Stehman-Breen, D.J. Sherrard, A.M. Alem [et al.] // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58. — P. 2200–2205.

275. Sun, N. FGF23 neutralization improves bone quality and osseointegration of titanium implants in chronic kidney disease mice / N. Sun, Y. Guo, W. Liu [et al.] // *Sci. Rep.* — 2015. — Vol. 5. — P. 8304.

276. Sundaram, M. Solitary, spontaneous cervical and large bone fractures in aluminum osteodystrophy / M.D. Sundaram, D. Dessner, S. Ballal // *Skeletal. Radiol.* — 1991. — Vol. 20, N 2. — P. 91–94.

277. Suri, P. Epidemiology of Osteoarthritis and Associated Comorbidities / P. Suri, D.C. Morgenroth, D.J. Hunter // *PM R.* — 2012. — Vol. 4, N 5, Suppl. — P. S10–S19.

278. Takano-Yamamoto, T. The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats / T. Takano-Yamamoto, M. Kawakami, Y. Kobayashi [et al.] // *J. Dent. Res.* — 1992. — Vol. 71, N 1. — P. 53–59.

279. Tentori, F. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients / F. Tentori, K. McCullough, R.D. Kilpatrick [et al.] // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 85. — P. 166–173.

280. The Norwegian Arthroplasty Register, 2010. — [Electronic resource] : Norwegian National Advisory Unit on Arthroplasty and Hip Fractures. — URL: <http://nrlweb.ihelse.net/Rapporter/Rapport2010.pdf>.

281. Thekkedath, U. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa / U. Thekkedath, T. Chirananthavat, J. Leyboldt [et al.] // *Am. J. Hematol.* — 2006. — Vol. 81. — P. 915–926.

282. Thomas, B. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010 / B. Thomas, S. Wulf, B. Bikbov [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 26, N 11. — P. 2621–2633.

283. Tina Dutt, M. Schulz Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) — an overview: what does the nephrologist need to know and do? / M. Tina Dutt // *Clin. Kidney J.* — 2013. — Vol. 6. — P. 563–567.

284. Tomlanovich, S.J. Sirolimus: Defining nephrotoxicity in the renal transplant recipient / S.J. Tomlanovich, F. Vincenti // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 198–199.

285. Traven, S.A. Fewer Complications Following Revision Hip and Knee Arthroplasty in Patients With Normal Vitamin D Levels / S.A. Traven, A.M. Chiaramonti, W.R. Barfield [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2017. — Vol. 32, N 9. — P. 193–196.

286. Tsai, T.T. The unresolved problem of beta-2 microglobulin amyloid deposits in the intervertebral discs of long-term dialysis patients / T.T. Tsai, A.K. Kaliya-Perumal, C.C. Jenq [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2017. — Vol. 12, N 1. — P. 194.

287. Tsukamoto, Y. Is it possible to-predict fracture in CKD patients? / Y. Tsukamoto // *Clin. Calcium.* — Vol. 26, N 9. — P. 1295–1300.

288. Ullian, M.E. Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis in chronic hemodialysis patients with carpal tunnel syndrome / M.E. Ullian, W.S. Hammond, A.C. Alfrey [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 1989. — Vol. 68, N 2. — P. 107–115.

289. United States Renal Data System, 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. — [Electronic resource] : National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases. — 2010. — URL: <https://www.usrds.org/atlas10.aspx>.

290. Unnanuntana, A. Does vitamin D status affect the attainment of in-hospital functional milestones after total hip arthroplasty? / A. Unnanuntana, B.J. Rebolledo, B.P. Gladnick [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2012. — Vol. 27, N 3. — P. 482–489.

291. Unnanuntana, A. Low vitamin D status does not adversely affect short-term functional outcome after total hip arthroplasty / A. Unnanuntana, A. Saleh, J.T. Nguyen [et al.] // *J. Arthroplasty.* — 2013. — Vol. 28, N 2. — P. 315–322.

292. Ureña, P. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients / P. Ureña, O. Bernard-Poenaru, A. Ostertag [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 2325–2331.

293. Wakasugi, M. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients / M. Wakasugi, J.J. Kazama, M. Taniguchi [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* — 2013. — Vol. 31. — P. 315–321.

294. Wattanakit, K. Chronic kidney disease and venous

thromboembolism:epidemiology and mechanisms / K. Wattanakit, M. Cushman // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 408–412.

295. Wattanakit, K. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism / K. Wattanakit, M. Cushman, C. Stehman-Breen [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19, N 1. — P. 135–140.

296. Wesseling-Perry, K. Osteocyte dysfunction and renal osteodystrophy: not just calcium and phosphorus anymore / K. Wesseling-Perry // Kidney Int. — 2017. — Vol. 91, N 6. — P. 1276–1278.

297. West, S.L. How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease / S.L. West, P. Patel, S.A. Jamal // J. Intern. Med. — 2015. — Vol. 278, N 1. — P. 19–28.

298. Whiteside, L.A. Correction of ligament and bone defects in total arthroplasty of the severely valgus knee / L.A. Whiteside // Clin. Orthop. — 1993. — N 288. — P. 234–245.

299. Wizemann, V. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients / V. Wizemann, P. Wabel, P. Chamney [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24. — P. 1574–1579.

300. Wu, H.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D inversely associated with blood eosinophils in patients with persistent allergic rhinitis / H.Y. Wu, J.X. Chen, H.Q. Tian [et al.] // Asia Pac. Allergy. — 2017. — Vol. 7, N 4. — P. 213–220.

301. Wu, Y.Y. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats / Y.Y. Wu, T. Yu, X.Y. Yang [et al.] // Bone. — 2013. — Vol. 52, N 1. — P. 1–8.

302. Xiong, Y. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 increases implant osseointegration in diabetic mice partly through FoxO1 inactivation in osteoblasts / Y. Xiong, Y. Zhang, Y. Guo [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2017. — Vol. 494, N 3–4. — P. 626–633.

303. Xue, J.L. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 / J.L. Xue, J.Z. Ma, T.A. Louis, A.J. Collins // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12. — P. 2753–2758.

304. Yamamoto, S. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients / S. Yamamoto, R. Kido, Y. Onishi [et al.] // PLoS One. — 2015. — Vol. 10. — P. e0122691.
305. Yoon, S.J. Repair of Diaphyseal Bone Defects with Calcitriol-Loaded PLGA Scaffolds and Marrow Stromal Cells / S.J. Yoon, K.S. Park, M.S. Kim [et al.] // Tissue Eng. — 2007. — Vol. 13, N 5. — P. 1125–1134.
306. Zhou, C. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats / C. Zhou, Y. Li, X. Wang [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. — 2012. — Vol. 114, N 5. — P. 174–178.
307. Zoua, H. Effect of chronic kidney disease on the healing of titanium implants / H. Zoua, X. Zhaoa, N. Suna [et al.] // Bone. — 2013. — Vol. 56, N 2. — P. 265–275.
308. Zwaginga, J. High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood / J. Zwaginga, M. Ijsseldijk, N. Beeser-Visser // Blood. — 1990. — Vol. 7. — P. 1498–1508.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Опросник пациентов с патологией костно-суставной системы, находящихся на гемодиализе

1. Укажите, пожалуйста, ваш возраст и пол _____ лет. М/Ж
2. Сколько лет вы находитесь на гемодиализе _____ лет/года?
3. Сколько сеансов гемодиализа вам проводится в неделю и продолжительность сеанса
_____ раза по _____ часа.
4. Являетесь ли вы носителем инфекционных заболеваний:
(Нужное подчеркнуть)
 - гепатит В,
 - гепатит С,
 - ВИЧ инфекция.
5. Выполнялась ли вам операция, по удалению паращитовидных желез **да/нет**.
Если выбран вариант да, укажите через какой промежуток времени с момента начала гемодиализа _____ лет.
6. Знаете ли вы уровень своего паратгормона _____ да /
нет
7. Отмечали ли вы боли в области костей и суставов за последние 12 месяцев?
да/нет.
Если выбран вариант да, уточните, какой части тела вы отмечали боли:
плечо / предплечье / кисть / бедро / голень / стопа / позвоночник /
таз / тазобедренный сустав / коленный сустав / голеностопный сустав /
плечевой сустав
8. Были у вас ранее переломы _____ да / нет
9. Если выбран вариант да, уточните, какой части тела были переломы:
плечо / предплечье / кисть / бедро / голень / стопа / позвоночник /
таз / тазобедренный сустав / коленный сустав / голеностопный сустав /
плечевой сустав

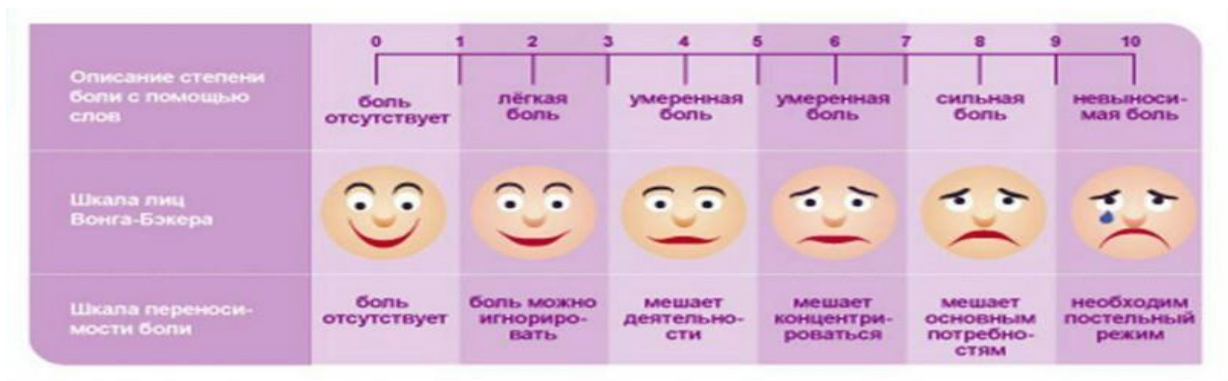
10. Были у вас ранее проведены операции при повреждениях

костей/суставов/связок/сухожилий/мышц да / нет

11. Если выбран вариант да, уточните характер операции

12. Развивались ли у вас какие-либо осложнения после операций на костях, суставах, позвоночнике? да / нет

13. Есть ли у вас в данный момент болевой синдром (поставьте галочку напротив варианта ответа)



14. Уточните область тела, вызывающую наибольший дискомфорт / боль в данный момент плечо / локоть / предплечье / кисть / бедро / коленный сустав / голень / голеностопный сустав / стопа / позвоночник / тазобедренный сустав

15. Выполняли ли вы рентгенологическое исследование области тела, вызывающей наибольшую боль да/нет

16. Как часто вы выполняете рентгенологическое обследование областей тела вызывающую наибольший дискомфорт / боль (поставьте галочку):

один раз в год

один раз в полгода

один раз в месяц

не выполняю

17. Делали ли вы компьютерную томографию (СКТ) костей и/или суставов
да / нет

18. Делали ли вы МРТ костей и /или суставов да /
нет

19. Делали ли вы хотя бы раз в жизни денситометрию да/нет.

20. Если выполнялось данное обследование устанавливался ли вам диагноз -
остеопороз.

Да/нет

21. Принимаете ли вы витамин Д - да /нет.

22. Отмечали ли вы изменение цвета кожных покровов за последние 12 мес.
Да/нет.

23. Насколько активный образ жизни вы ведете (поставьте галочку напротив
одного варианта):

моя привычная повседневная деятельность дается без труда

моя привычная деятельность немного затруднена

моя привычная деятельность очень затруднена

я полностью зависю от помощи родственников/знакомых/соседей

24. Насколько активно вы ходите (поставьте галочку напротив одного
варианта):

- я не испытываю никаких трудностей при ходьбе и свободно могу
ходить более 3 км в день.
- я испытываю небольшие трудности при ходьбе и дистанция
ходьбы менее 3 км.
- я испытываю большие трудности при ходьбе и ограничен
передвижениями по квартире
- я не в состоянии ходить

25. Пользуетесь ли вы при ходьбе средствами дополнительной опоры

- Хожу без дополнительных средств опоры
- трость
- пользуюсь одним костылем

- хожу на костылях (ходунках)
- передвигаюсь в кресле-каталке

26. Есть ли у вас хромота да/нет

27. Можете ли вы передвигаться по лестнице вверх да/нет

28. Можете ли вы передвигаться по лестнице вниз да/нет

29. Можете ли вы полностью ухаживать за собой да/нет

30. Ваше эмоциональное состояние (поставьте галочку)

я спокоен

я удовлетворен качеством своей жизни

я беспокоюсь, что мое состояние может ухудшиться

я теряю надежду на то, что смогу одолеть свою болезнь

31. Какое лечение вы получаете в данный момент (можно выбрать несколько вариантов – поставить галочку):

- препараты кальция
- бифосфонаты (алендроновая кислота, фосамакс, золендроновая кислота, ибандронат и проч.)
- БАДы
- эритропоэтин
- фосфатбиндеры
- анальгетики (обезболивающие препараты)

32. Готовы ли вы в случае необходимости на оперативное лечение, направленное на улучшение качества вашей жизни в отношении заболеваний опорно-двигательного аппарата учитывая, что риск осложнений с вашей сопутствующей патологией крайне высок.

- да я согласен идти на операцию
- нет я буду дальше жить ничего не предпринимая.