

УДК 616-008.84:616.718.42-001.5-089.227.84

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОНОЛАТЕРАЛЬНОГО СПИЦЕ-СТЕРЖНЕВОГО УСТРОЙСТВА И ЧРЕСКОСТНЫХ ФИКСИРУЮЩИХ СПИЦ. БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Киреева Е.А., Аллахвердиев А.С., Стогов М.В.

ФГБУ ВПО «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган, Россия, e-mail: office@ilizarov.ru

Проведена оценка биохимических критериев эффективности и безопасности оперативного лечения больных с переломами шейки бедренной кости с применением разработанного моностержневого устройства. Проанализированы результаты лечения 41 пациента с переломами шейки бедренной кости. Больные разделены на две группы: опытная группа – для остеосинтеза шейки бедренной кости применено разработанное моностержневое спице-стержневое устройство (21 больной), контрольная группа (группа сравнения) – пострадавшим выполнен остеосинтез шейки бедренной кости пучком спиц с фиксацией их аппаратом Илизарова (20 пациентов). В каждой группе пациенты были разбиты на две возрастные подгруппы (2-й зрелый период и период пожилого возраста). В сыворотке крови на сроках наблюдения определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и костного (тарtratрезистентного) изофермента кислой фосфатазы (ТрКФ), трансаминаз (АЛТ, АсАТ), концентрацию общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, натрия, калия. У пациентов второго зрелого возрастного периода опытной группы на момент выписки по биохимическим маркерам не отмечалось признаков резорбции, тогда как в контрольной группе отмечалось снижение соотношения ЩФ/ТрКФ за счет роста ТрКФ. Более значительно остеорепаративные процессы активировались у пациентов опытной группы пожилого возраста, о чем говорило значительное повышение у них индекса ЩФ/ТрКФ в раннем постоперационном периоде. Полученные результаты биохимического исследования показали, что эффективность тестируемого изделия в опытной группе была выше группы контроля. При этом наибольшая активность остеорепаративных процессов отмечалась у пациентов опытной группы пожилого возраста. Оценка безопасности изделия выявило появление нежелательных событий у пациентов опытной группы с частотой не более 14,3 %.

Ключевые слова: шейка бедренной кости, перелом, остеосинтез, моностержневое устройство, биохимия крови.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE TREATMENT EFFICACY AND SAFETY OF THE PATIENTS WITH THE FEMORAL NECK FRACTURES USING MONOLATERAL WIRE-HALF-PIN DEVICE AND TRANSOSSEOUS WIRES. BIOCHEMICAL STUDY

Kireyeva E.A., Allahverdiyev A.S., Stogov M.V.

Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopedics” of the RF Ministry of Healthcare, Kurgan, Russia, e-mail: office@ilizarov.ru

Evaluation of biochemical criteria of efficacy and safety of the surgical treatment of patients with the femoral neck fractures using developed monolateral wire-half-pin device. Treatment results of 41 patients with the femoral neck fractures have been analyzed. Patients were divided in two groups: experimental group – developed monolateral wire-half-pin device used for the osteosynthesis of the femoral neck (21 patients), control group (comparative) – femoral neck osteosynthesis by bundle of wires with the Ilizarov frame fixation was done for the injured persons (20 patients). The patients were separated for two age subgroups in each group (2nd mature age period and elderly age period). During follow-up period the alkaline phosphatase activity (ALP) and bone (tartrate-resistant) isozyme of acid phosphatase (TRAP), transaminase (ALAT, ASAT), total protein concentration, urea, creatinine, glucose, triglyceride, total cholesterol, sodium, potassium were determined in the blood serum. In patients of the 2nd mature age period of experimental group, at the time of discharge there were not marked resorption signs on biochemical markers, while in the control group the reduction of ALP/TRAP correlation was noticed due to TRAP increase. Osteoreparative process was more active in the patients of experimental group, they had increased index of

ALP/TRAP at early postoperative period. Achieved results of biochemical study showed the efficacy of testing device was higher in the experimental group that in the control one. There was marked the higher activity of osteoreparative process in elderly age patients of the experimental group. Evaluation of the device safety showed the undesirable outcomes at 14.3% of cases in patients of experimental group.

Keywords: femoral neck, fracture, osteosynthesis, monolateral wire-half-pin device, biochemistry of blood.

По данным литературы отмечается, что число больных с переломами шейки бедренной кости во всем мире неуклонно растет [3]. Несмотря на стремительное развитие в последние десятилетия эндопротезирования, остеосинтез по-прежнему является основным хирургическим методом лечения переломов шейки бедренной кости, что определяет актуальность разработок новых способов лечения данной категории больных [2]. Для улучшения результатов лечения было разработано монолатеральное спице-стержневое устройство для остеосинтеза переломов шейки бедренной кости [6]. Предварительные результаты лечения оказались обнадеживающими [1]. В настоящее время устройство апробировано в объеме, достаточном для проведения сравнительной оценки его эффективности и безопасности.

Цель исследования: оценка биохимических критериев эффективности и безопасности оперативного лечения больных с переломами шейки бедренной кости с применением разработанного монолатерального спице-стержневого устройства.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 41 пациента с переломами шейки бедренной кости, пролеченные в клинике РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова в период с 2000 по 2014 год. Для анализа эффективности лечения больных с переломами шейки бедра в зависимости от примененной методики лечения больные были разделены на две группы: опытная группа – для остеосинтеза шейки бедренной кости применено разработанное монолатеральное спице-стержневое устройство (21 больных), контрольная группа (группа сравнения) – пострадавшим выполнен остеосинтез шейки бедренной кости пучком спиц с фиксацией их в аппарате Илизарова (20 пациентов). В каждой группе пациенты были разбиты на две возрастные подгруппы (2-й зрелый период и период пожилого возраста) согласно схеме возрастной периодизации (принята на VI конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии, Москва, 1965) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по группам

	Возрастная группа	
	36 ÷ 59 (54 для женщин) лет	60 (55 для женщин) ÷ 72 года
Опытная группа	11	10
Контрольная группа	12	8

Все больные поступали на лечение в клинику через 3–5 дней после травмы. Операции у пациентов обеих групп производились под спинальной анестезией, на скелетном вытяжении и после закрытой ручной репозиции костных отломков. Со вторых суток больные активизировались, с помощью инструктора ЛФК приступали к обучению походке с использованием дополнительных средств опоры с постепенно возрастающей нагрузкой на оперированную конечность, приступали к разработке движений в смежных суставах.

В качестве биохимических тестов для оценки эффективности устройства использовали изучение в сыворотке крови активности щелочной (ЩФ) и костного (тартратрезистентного) изофермента кислой (ТрКФ) фосфатазы. Отдельно, для оценки отношения остеосинтетических процессов к остеорезорбтивным, рассчитывали соотношение ЩФ/ТрКФ. Для оценки безопасности устройства в сыворотке крови на сроках наблюдения определяли активность трансаминаз (АлАТ, АсАТ), концентрации общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, натрия, калия. Забор крови проводили до операции, на 3-и и 14-е сутки после операции, в день снятия аппарата.

Активность ЩФ, ТрКФ, АсАТ, АлАТ, а также концентрацию общего белка, мочевины, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, креатинина в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Япония) (регистрационный № МЗ РФ 2000/564), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostic (СПб). Содержание натрия и калия – ионселективным методом на ионселективном блоке биохимического анализатора Hitachi/ВМ 902.

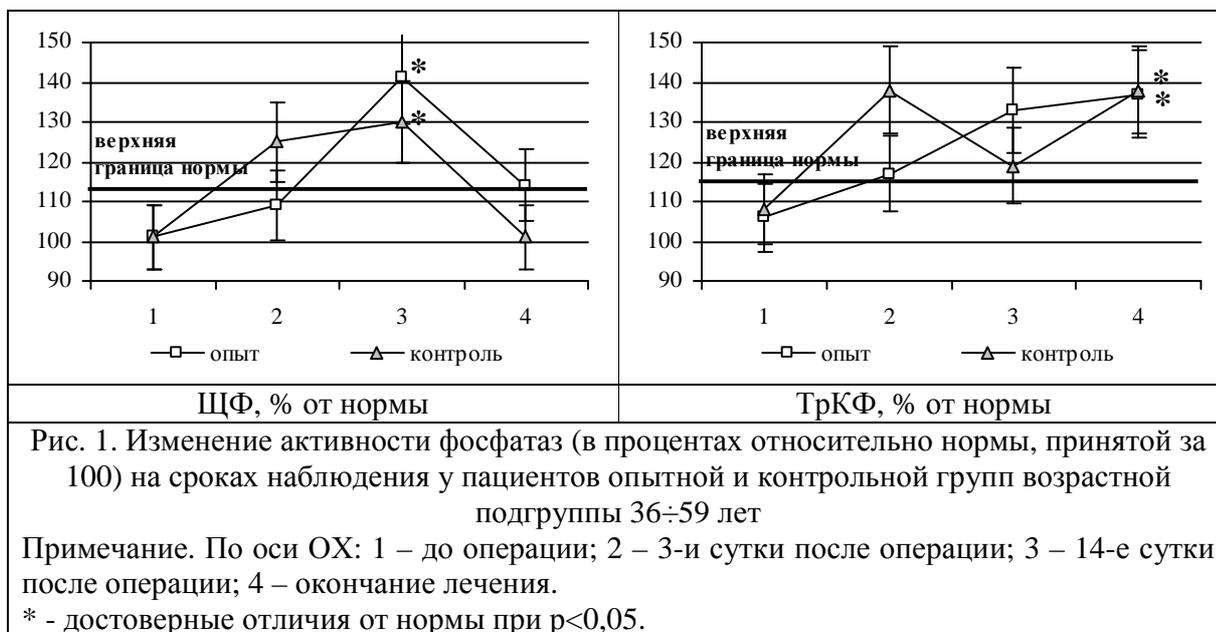
В таблице 2 результаты представлены в виде средней арифметической (X_i) и стандартного отклонения (SD), в таблицах 3–4 представлена частота признака (p) и ее доверительный интервал. Достоверность различий показателей исследуемых групп с нормой оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью непараметрического критерия Крускала – Уоллиса, с последующим множественным сравнением с использованием критерия Данна. Результаты биохимических показателей обследованных пациентов, полученные на разных этапах лечения, сравнивали с показателями крови 28 практически здоровых людей обоего пола от 35 до 65 лет (16 человек от 35 до 59 лет, 12 – от 60 до 65 лет).

Исследование эффективности разработанного устройства проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», с ГОСТом Р ИСО 14155-

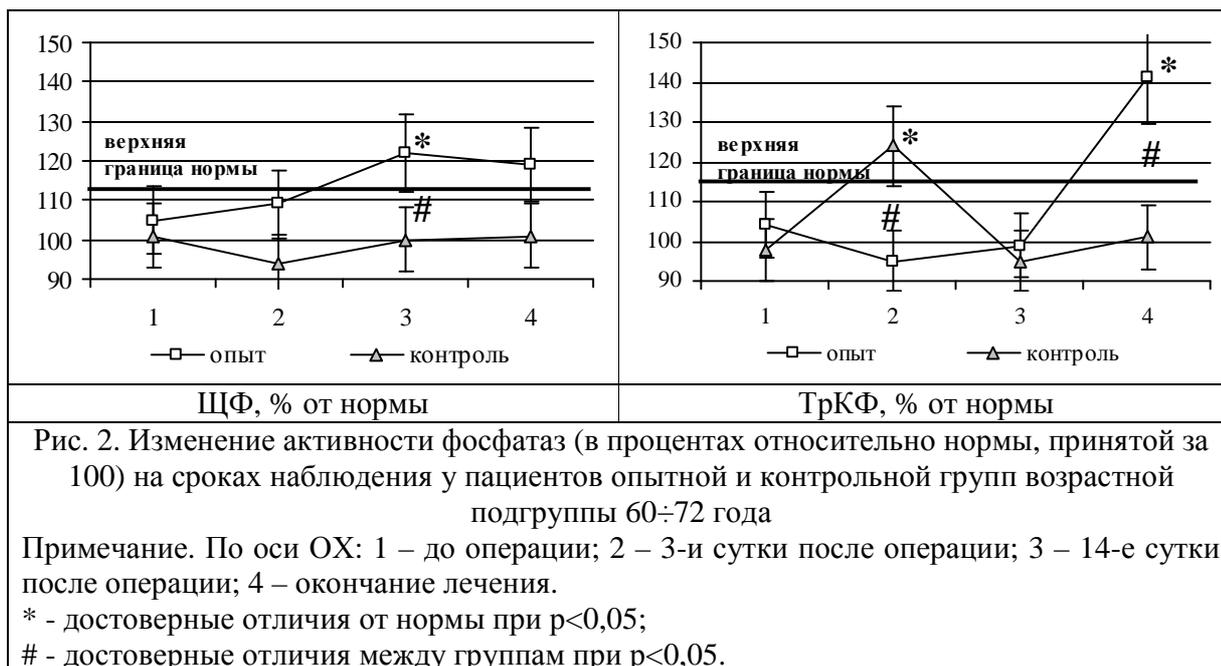
1-2008 «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 1. Общие требования». На проведение исследования имеется одобрение комитета по этике ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика изменения активности фосфатаз в сыворотке крови пациентов первой возрастной подгруппы представлена на рис. 1. Нами обнаружено, что в раннем послеоперационном периоде активность ЩФ крови возрастала у пациентов как опытной, так и контрольной группы данного возрастного периода. Достоверные отличия активности ЩФ относительно нормы отмечались в обеих группах на 14-е сутки после операции. На момент окончания лечения активность фермента от нормы отличалась не значимо. Активность ТрКФ в сыворотке крови незначительно возрастала у пациентов обеих групп. Статистически значимые отличия с нормой отмечались на сроке снятия аппарата у пациентов обеих групп.



Изменения активности фосфатаз в сыворотке крови пациентов второй возрастной подгруппы представлены на рис. 2.



Нами обнаружено, что активность ЩФ сыворотки крови в раннем послеоперационном периоде более значительно возрастала у пациентов опытной группы. Достоверные отличия активности ЩФ относительно нормы и пациентов контрольной группы отмечались на 14-е сутки после операции. На момент снятия аппарата активность фермента у пациентов опытной группы также была выше, хотя и не значимо, относительно контроля. Активность ТрКФ в сыворотке крови пациентов контрольной группы на 3-и сутки после операции была значительно выше как относительно нормы, так и основной группы. Обратные статистически значимые отличия отмечались на сроке снятия аппарата: у пациентов опытной группы активность ТрКФ была выше относительно нормы и группы сравнения.

Наиболее показательным является анализ индекса активности фосфатаз ЩФ/ТрКФ, позволяющей косвенно оценить о соотношении процессов остеогенеза и остеолиза (рис. 3). Обнаружено, что в раннем послеоперационном периоде изменение соотношения ЩФ/ТрКФ в первой возрастной подгруппе была практически одинаковой у пациентов опыта и контроля. Однако на момент снятия аппарата соотношение ЩФ/ТрКФ у пациентов опытной группы было в границах нормы, тогда как у пациентов контрольной группы оно было ниже как значений нормы, так и значений пациентов опытной группы.

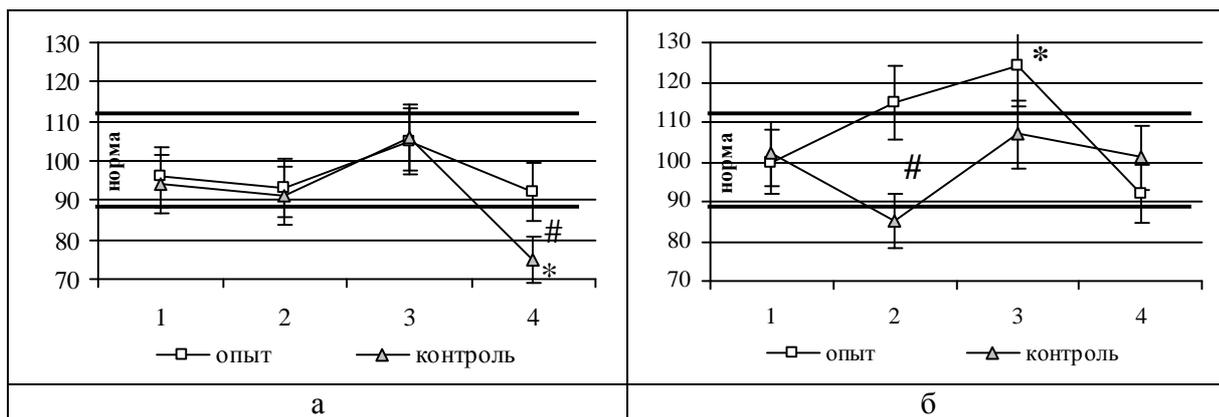


Рис. 3. Изменение соотношения фосфатаз ЩФ/ТрКФ (в процентах относительно нормы, принятой за 100) на сроках наблюдения у пациентов первой (а) и второй (б) возрастной подгруппы

Примечание. По оси ОХ: 1 – до операции; 2 – 3-и сутки после операции; 3 – 14-е сутки после операции; 4 – окончание лечения.

* - достоверные отличия от нормы при $p < 0,05$;

- достоверные отличия между группам при $p < 0,05$.

Соотношение ЩФ/ТрКФ у пациентов второй возрастной подгруппы на 3-и сутки после операции было статистически значимо выше относительно показателей пациентов контрольной группы. На 14-е сутки после операции соотношение ЩФ/ТрКФ у пациентов опытной группы было достоверно выше нормы, но не отличалась от значений контрольной группы. На момент снятия аппарата соотношение ЩФ/ТрКФ у пациентов опытной и контрольной группы было в границах нормы, межгрупповых отличий не обнаружено.

Полученные данные демонстрируют, что интенсивность остеорепаративных процессов у пациентов опытной группы была несущественно выше, чем в контрольной группе, и имела возрастную зависимость. Так, у пациентов второго зрелого возраста опытной группы на момент окончания лечения по биохимическим маркерам не отмечалось признаков резорбции, тогда как в контрольной группе такие признаки отмечались – в частности наблюдалось снижение соотношения ЩФ/ТрКФ за счет более значительного роста ТрКФ. Более значительно остеорепаративные процессы активировались у пациентов опытной группы пожилого возраста, о чем говорило значительное повышение у них индекса ЩФ/ТрКФ в раннем постоперационном периоде.

Анализ изменения биохимических показателей сыворотки крови в целях оценки безопасности изделия показал (возрастные группы были объединены в одну опытную и одну контрольную, т.к. отличия норм данных показателей для изученных возрастных групп одинаковы), что достоверных изменений всех изученных показателей в динамике лечения

пациентов опытной и контрольной группы относительно нормы и дооперационных значений не было (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения биохимических показателей сыворотки крови на сроках наблюдения у пациентов опытной и контрольных групп ($X_i \pm SD$)

	Группа	норма	До операции	3-и сутки после операции	14-е сутки после операции	Окончание лечения
Общий белок, г/л	о	69±5	66±6	63±7	65±7	76±8
	к	69±5	62±3	60±5	59±7	73±6
АлАТ, Е/л	о	19±7	27±12	20±13	23±15	16±8
	к	19±7	26±14	20±8	16±10	19±10
АсАТ, Е/л	о	18±6	32±10	28±9	22±12	18±4
	к	18±6	28±13	29±13	16±5	20±4
Креатинин, мкмоль/л	о	72±18	73±20	77±20	75±18	94±16
	к	72±18	79±23	80±21	83±22	73±15
Мочевина, ммоль/л	о	4,8±1,0	5,8±2,0	4,6±1,7	5,5±1,7	5,8±2,1
	к	5,1±1,0	8,0±3,2	6,3±3,5	6,9±2,7	5,5±1,1
Глюкоза, ммоль/л	о	4,8±0,5	5,7±0,6	5,7±1,1	5,0±0,5	5,9±1,2
	к	5,3±0,6	5,5±0,9	5,5±0,4	5,8±1,2	5,6±0,87
Натрий, ммоль/л	о	141±5	140±4	140±4	140±3	142±2
	к	141±5	142±2	143±2	143±2	143±3
Калий, ммоль/л	о	4,4±0,5	4,4±0,3	4,4±0,7	4,6±0,4	4,4±0,5
	к	4,4±0,5	4,4±0,3	4,6±0,6	4,6±0,5	4,6±0,6
Общий холестерин, ммоль/л	о	4,4±0,8	4,3±0,6	3,9±0,7	4,3±0,9	5,1±0,8
	к	5,9±1,0	4,3±0,8	3,8±0,8	4,1±0,4	5,2±0,8
Триглицериды, ммоль/л	о	0,8±0,3	1,1±0,3	1,1±0,4	1,2±0,4	1,2±0,4
	к	1,1±0,5	1,2±0,2	1,1±0,1	1,1±0,2	1,2±0,4

Примечание. О – значения опытной группы; К – значения контрольной группы.

Таблица 3

Частота нежелательных событий в виде отклонения от нормы биохимических показателей сыворотки крови у пациентов опытной и контрольной групп, р,% (нижняя÷верхняя границы доверительного интервала)

Нежелательное событие	Опыт	Контроль
Гипопротеинемия	28,6 (11,8÷49,3)	25,0 (3,1÷58,4)
Гипергликемия	19,0 (5,5÷38,1)	12,5 (0,0÷42,3)
Гиперурикемия	9,5 (1,0÷25,3)	25,0 (3,1÷58,4)
Рост активности АлАТ	9,5 (1,0÷25,3)	0
Рост активности АсАТ	14,3 (3,0÷32,0)	0
Гиперкалиемия	4,8 (0,0÷17,7)	0
Гипонатриемия	4,8 (0,0÷17,7)	0
Гиперкреатининемия	0	0
Гипертриглицерид-, гиперхолестеринемия	0	0
Общая частота нежелательных событий	57,1 (35,9÷77,0)	50,0 (18,1÷87,0)

Анализ частоты снижения или повышения биохимических показателей в целях определения и выявления нежелательных событий при применении апробируемого устройства, к которым относят любые, отмеченные в ходе исследования, отклонения от нормы биохимических показателей сыворотки крови (ГОСТ Р ИСО 14155-1-2008 «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 1. Общие требования»), представлены в табл. 3.

Таблица 4

Частота нежелательных событий в виде отклонения от нормы биохимических показателей сыворотки крови, которые развивались в послеоперационном периоде у пациентов опытной и контрольной групп, р,% (нижняя÷верхняя границы доверительного интервала)

Нежелательное событие	Опыт	Контроль
Гипопротеинемия	19,0 (5,5÷38,1)	25,0 (3,1÷58,4)
Гипергликемия	9,5 (1,0÷25,3)	12,5 (0,0÷42,3)
Гиперурикемия	4,8 (0,0÷17,7)	12,5 (0,0÷42,3)
Рост активности АлАТ	0	0
Рост активности АсАТ	9,5 (1,0÷25,3)	0
Гиперкалиемия	4,8 (0,0÷17,7)	0
Гипонатриемия	4,8 (0,0÷17,7)	0
Гиперкреатининемия	0	0
Гипертриглицерид-, гиперхолестеринемия	0	0
Общая частота нежелательных событий	14,3 (3,0÷32,0)	25,0 (3,1÷58,4)

Обнаружено, что частота изменения биохимических показателей у пациентов опытной группы достоверно не отличалась от группы контроля. Необходимо отметить, что нежелательные события в виде отклонений от нормы биохимических показателей отмечались у 50 % и более пациентов в обеих группах. Такие большие значения связаны с тем, что большинство из выявленных нарушений биохимических показателей встречались еще до начала лечения, поэтому более корректно отметить те изменения биохимических показателей, которые развивались после операции (табл. 4).

Согласно данным табл. 4 общая частота нежелательных событий у пациентов опытной группы, без учета дооперационных нарушений, составила 14,3 %, что ниже показателей контроля – 25,0 % (различия не достоверны). Более низкие значения в опыте отмечены для частоты гипопротеинемии и гиперурикемии. Стоит также добавить и то, что отмечаемые в послеоперационном периоде нарушения биохимических показателей в сыворотке крови (особенно гипопротеинемия, гипергликемия и гиперферментемия) не редкое явление посттравматического периода [4, 5]. Поэтому взаимосвязь наблюдаемых нежелательных событий с использованием устройства у пациентов опытной группы – маловероятная (согласно

Письму Росздравнадзора от 28.12.2012 N 04И-1310/12 «О порядке проведения мониторинга безопасности медицинских изделий в ходе клинических испытаний»).

Выводы

По полученным результатам биохимического исследования можно заключить, что эффективность тестируемого изделия в опытной группе была выше, чем в группе контроля. При этом наибольшая активность остеорепаративных процессов отмечалась у пациентов опытной группы пожилого возраста. Оценка безопасности изделия выявила появление нежелательных событий у пациентов опытной группы с частотой не более 14,3 %, причем такая взаимосвязь с применением изделия маловероятна. В целом же частота появления нежелательных событий в виде отклонения от нормы биохимических показателей сыворотки крови у пациентов опытной группы было ниже контроля, хотя такие отличия были статистически не значимы. Однако можно полагать, что такая тенденция достаточно устойчива, и с увеличением числа случаев применения устройства различия в эффективности и безопасности при его применении будут иметь статистически значимый характер.

Список литературы

1. Аллахвердиев А.С., Солдатов Ю.П. Монолатеральное спице-стержневое устройство для остеосинтеза переломов проксимального отдела бедренной кости и их последствий // Гений ортопедии. 2013; (3): 77-79.
2. Курьянов С.Н. Комплексная система профилактики несращений и нарушений кровоснабжения при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2008; (1): 19-23.
3. Ломтатидзе Е.Ш., Волченко Д.В., Поцелуйко С.В., Ломтатидзе В.Е., Ким И.И., Трошев Ю.В., Круглое М.И., Попов Д.П. Комплексная оценка результатов хирургического лечения внутрисуставных переломов шейки бедренной кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005; (3): 11-15.
4. Лунева С.Н., Стогов М.В., Столбиков С.А. Изменения биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с закрытыми переломами костей голени в нижней трети при лечении по методу Илизарова // Травматология и ортопедия России. 2007; (3): 63-67.
5. Стогов М.В. Оценка метаболического статуса организма при скелетной травме // Гений ортопедии. 2009; (3): 103-106.

6. Патент 120354 РФ, МПК⁷ А61В17/60. Устройство для лечения больных с переломами и последствиями переломов проксимального отдела бедра. Солдатов Ю.П., Аллахвердиев А.С. Заявитель и патентообладатель РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова. № 2011154195/14; заявл. 28.12.2011; опубл. 20.09.12. Бюл. № 26.

Рецензенты:

Лунева С.Н., д.б.н., профессор, руководитель научно-клинического диагностического отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган;

Солдатов Ю.П., д.м.н., профессор, руководитель учебного отдела РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Тюменской государственной медицинской академии Минздрава России, г. Курган.