

ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ ХРЕБТА ТА СУГЛОБІВ
ІМЕНІ ПРОФЕСОРА М.І. СИТЕНКА АМН УКРАЇНИ

ФЕРАС С В АНАБТАВІ

УДК 611.717-.719-001.5+616-006

**ПАТОЛОГІЧНІ ПЕРЕЛОМИ
ДОВГИХ КІСТОК КІНЦІВОК
(ДІАГНОСТИКА, КЛІНІКА, ЛІКУВАННЯ)**

14.01.21 – Травматологія та ортопедія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків - 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Науково-дослідному інституті травматології та ортопедії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України

Науковий керівник: **доктор медичних наук, професор**
БАБОША ВАЛЕНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ
Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри
травматології, ортопедії та ВПХ

Офіційні опоненти: **доктор медичних наук, професор**
БОНДАРЕНКО МИКОЛА СТЕПАНОВИЧ
Харківська медична академія післядипломної
освіти МОЗ України, професор кафедри
травматології, ортопедії та комбустіології

доктор медичних наук, професор
ЛИТВИН ЮРІЙ ПАВЛОВИЧ
Дніпропетровська державна медична академія
МОЗ України, завідувач кафедри екстремальної і
військової медицини

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика, кафедра травматології та ортопедії №2, МОЗ України, м. Київ.

Захист відбудеться «___»_____2004 р. об 11.30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 Інституту патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка АМН України (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка АМН України (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

Автореферат розісланий «___»_____2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

В.О. Радченко

Актуальність роботи. Патологічні переломи довгих кісток кінцівок при пухлинному їх ураженні – одна з складних, маловивчених проблем ортопедії та травматології. Переломи відбуваються, коли пухлинний процес набуває остеолітичного характеру (В.М. Моїсеєнко, Н.Н. Блинов, 1996).

При доброякісному розвитку пухлинного процесу патологічний перелом довгої кістки кінцівки спостерігали в 13,9% випадків (Демічев Н.П. , 1981), при метастатичному ураженні – 38,3% (Ломтатидзе Є.Ш., 1998).

Саркоми довгих кісток рідко ускладнюються переломами, що пов'язано з нозологічною формою пухлини. Так, остеосаркома ускладнюється переломом у 1% спостережень (Шугабейкер П.Х., 1996), хондросаркома – у 3,4-6% (Трапезников Н.Н., 1986), саркома Юїнга – у 10-15% (Пашков Ю.В., 1995). Частіше (30%) патологічний перелом спостерігали при фібросаркомі (Шугабейкер П.Х., 1996).

Клінічна картина пухлинного процесу в кістці до настання перелому буває бідною (за винятком ураження саркомою). Перелом настає від невеликого зусилля, чим пухлина і виявляє себе.

Після перелому часто ані клінічно, ані рентгенологічно не встановлюється природа перелому, тому лікування хворих проводять звичайними травматологічними способами: скелетне витягнення, позаосередковий остеосинтез, інтрамедулярний чи накістковий остеосинтез чи гіпсова пов'язка. Однак і при встановленому діагнозі лікування дотепер залишається різноманітним при ідентичних патологічних переломах довгих кісток кінцівок – від симптоматичного до оперативного.

П.Х. Шугабейкер, М.М. Малауер (1996) вважають патологічний перелом при саркомі довгої кістки абсолютним показанням для ампутації кінцівки, тому що при цьому має місце велике ураження тканин, розсіювання пухлинних клітин.

Є.Ш. Ломтатидзе зі співавт. (1998), А.Г. Дедков зі співавт. (1998) при таких переломах здійснюють операції збереження. Для заміщення дефектів кісток застосовують різні методи: алопластика (Корж А.А., 1977; Раре М., 1997; Филипенко В.А., 1998), ендопротезування суглобів металевими ендопротезами (Трапезников Н.Н., 2001; Засульський Ф.Ю., 2002; Ковалев В.І., 2002) чи конструкціями з поліметилметакрилату (ПММА) на металевій ніжці (Неверов В.А., 1997; Бабоша В.О., 1998; Зацепін С.Т., 2001).

А.Н. Махсон, Н.Є. Махсон (2002) за основу лікувальної тактики при патологічному переломі беруть якість життя: якщо буде поліпшення, операцію проводять, якщо немає – не роблять.

Передопераційна підготовка хворих, як правило, направлена на запобігання локальним метастазам злоякісних пухлин. З цією метою проводять внутрішньоартеріальне введення цитостатиків (Глуховская И.Ю., 1997; Жаринов Г.М., 1999; Ковалев В.І., 2002) або діють на пухлину γ -променями (Трапезников Н.Н., 2001). Однак, досягнувши поставленої мети, передопераційна терапія веде до значних змін в організмі і на місці пухлинного процесу, що різко обмежує можливості операції, що зберігає кінцівку, або повністю її виключає.

Показником ефективності лікування злоякісних пухлин вважають виживаність хворих, яку звичайно оцінюють протягом 3, 5 і 10 років. Про виживаність хворих з патологічними переломами на фоні первинних злоякісних пухлин говорять, якщо немає метастазів в інших органах, а при переломі на місці метастазу раку – тільки про підвищення якості життя хворого (Манді А., 1988). Виживаність у таких хворих у середньому складає 20 місяців (Ломтатидзе С.Ш., 1998).

Аналіз літератури свідчить, що до цього часу не вирішено питання про тактику лікування при патологічному переломі довгої кістки кінцівки; не розроблені показання до ампутації або операції, що зберігає кінцівку; не розроблена передопераційна підготовка, немає даних про використання того чи іншого способу операції або оптимального пристрою для заміщення дефекту кістки в залежності від локалізації патологічного перелому.

Вищесказане свідчить про те, що при патологічному переломі довгої кістки кінцівки необхідні подальші дослідження щодо розробки лікувальної тактики, ортопедичної технології операції, яка зберігає кінцівку, що визнає актуальність і перспективність даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Донецького державного медичного університету ім. М. Горького (шифр теми МК 00.04.08, держреєстрація №0100U000424; автором проведені теплогографічні та реовазографічні дослідження хворих з метою оптимізації діагностики пухлинного процесу, що викликав патологічний перелом; автором обґрунтована доцільність внутрішньокісткового введення цитостатиків як передопераційного лікувального заходу; автор є одним зі співрозробників засобу заміщення дефектів довгих кісток).

Мета дослідження: поліпшити результати лікування (подовження і підвищення якості життя) хворих з патологічними переломами довгих кісток кінцівок при пухлинному їх ураженні шляхом розробки лікувальної тактики і нових операцій, що зберігають кінцівку.

Задачі дослідження:

1. Вивчити локалізацію, частоту патологічних переломів довгих кісток кінцівок у залежності від виду пухлини.
2. Визначити причини пізньої діагностики патологічних переломів довгих кісток кінцівок.
3. Шляхом спеціальних досліджень (рентгенографія, теплографія, вазографія, імунологічні, біохімічні, гістологічні) оптимізувати діагностику пухлинного процесу, що викликав патологічний перелом.
4. Розробити лікувальну тактику в залежності від стадії пухлинного процесу і загального стану хворого.
5. Обґрунтувати доцільність внутрішньокісткового введення цитостатиків як передопераційного лікувального заходу.
6. Вдосконалити технологію заміщення дефектів довгих кісток, розробити спосіб однополюсного ендопротезування при патологічному переломі суглобного кінця довгої кістки.
7. Вивчити результати лікування, виявити помилки й ускладнення операцій збереження при патологічних переломах довгих кісток і намітити шляхи їхнього усунення.

Об'єкт дослідження: пацієнти з патологічними переломами довгих кісток кінцівок при доброякісних і злоякісних пухлинах.

Предмет дослідження: особливості діагностики і клініки патологічних переломів довгих кісток при доброякісних і злоякісних пухлинних процесах; вплив передопераційного внутрішньокісткового введення цитостатика на пухлинний процес; вплив операцій збереження на якість життя хворих.

Методи дослідження: інформаційний, клінічний, електрофізіологічний, рентгенологічний, імунологічний, біохімічний, морфологічний, статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі клінічних, рентгенологічних, електрофізіологічних, імунологічних, біохімічних і морфологічних досліджень отримані нові дані, що дозволяють з'ясувати характер пухлинного процесу, який викликав патологічний перелом довгої кістки, визначити ортопедичну тактику.

Встановлено, що при патологічному переломі довгої кістки кінцівки можливе збереження останньої шляхом спеціальної передопераційної підготовки й операції, що зберігає кінцівку. Доведено, що передопераційне внутрішньокісткове введення цитостатика зменшує обсяг пухлини за рахунок його протизапальної дії і загибелі пухлинної тканини, що поліпшує умови для операції збереження. Розроблено спосіб однополюсного ендопротезування при патологічному переломі суглобного кінця довгої

кістки, що дозволяє зберегти суглоб і функцію кінцівки (патент України № 42193А від 15.10.2001р.).

Практичне значення роботи. Теплографічні дослідження патологічного перелому довгої кістки при пухлинному ураженні дозволяють виявити природу перелому, припустити злоякісний характер пухлини.

Виділення трьох груп хворих з патологічними переломами довгих кісток при пухлинному їх ураженні дозволяє визначити ортопедичну лікувальну тактику: симптоматичне лікування, ампутація кінцівки, операція, що зберігає кінцівку.

Внутрішньокісткове введення (в ураженій сегмент) цитостатичних препаратів перед операцією дозволяє при патологічному переломі вирішити питання: ампутація чи операція збереження. Воно створює кращі умови для проведення операції.

Вдосконалена технологія заміщення дефектів довгих кісток і розроблений спосіб однополюсного ендопротезування при патологічному переломі суглобного кінця дозволяють зберегти кінцівку та її функцію.

Наукові і практичні результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику Обласної травматологічної лікарні м. Донецька, Науково-дослідного інституту травматології та ортопедії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, ортопедо-травматологічних відділень Центральної міської лікарні м. Вугледара Донецької області, Обласної клінічної лікарні м. Запоріжжя, Міської клінічної лікарні швидкої допомоги № 6 м. Сімферополя.

Особистий внесок здобувача. Автором розроблено та впроваджено в практичну діяльність спосіб однополюсного ендопротезування при патологічному переломі суглобного кінця довгої кістки (Патент України №42193 А) з д.м.н. професором В.О. Бабошею. Приймав участь у виконанні 34 реконструктивних операцій. Здобувачем проведений аналітичний огляд літератури стосовно об'єкту дослідження, встановлені причини пізньої діагностики патологічних переломів. Дисертант приймав безпосередню участь в проведенні термографічних та реовазографічних досліджень, аналізі одержаних результатів спільно зі ст. наук. співроб. к.м.н. Г.В. Кравцовою. Дослідження імунітету та обмінних процесів хворих виконані в лабораторії імунології та біохімічних досліджень Науково-дослідного інституту травматології та ортопедії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького спільно з ст. наук. співроб. к.б.н. Л.І. Донченко. На кафедрі патологічної анатомії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького спільно з д.м.н. професором І.В. Василенко автором виконано

гістологічні дослідження тканин пухлин з метою вивчення лікувального патоморфозу.

На основі результатів аналізу теплограм і співставлення їх з рентгенологічними і морфологічними дослідженнями виділено три групи хворих з патологічними переломами в залежності від ступеня агресивності пухлинного процесу, обґрунтована доцільність внутрішньокісткового введення цитостатика як передопераційного лікувального заходу. Розроблені абсолютні показники до ампутації. Дисертантом розроблений лікувальний підхід до даної патології в залежності від ступеня агресії пухлини і загального стану хворого. Автором також проводились клінічна оцінка та науковий аналіз одержаних результатів лікування хворих з патологічними переломами довгих кісток.

Апробація результатів дисертації. Матеріал роботи повідомлено і обговорено на двох засіданнях Донецького обласного товариства ортопедів-травматологів (Донецьк, 2000, 2001), на конференції молодих учених “Нове в вирішенні актуальних проблем травматології та ортопедії (Москва, 2000), на Міжнародній конференції з проблем ендопротезування променево-зап’ясткового, колінного і надп’яtkово-гомількового суглобів (Москва, 2001), на Міжнародній медичній конференції студентів і молодих учених “Медицина-Здоров’я-XXI сторіччя” (Дніпропетровськ, 2002), на Всеукраїнській конференції студентів та молодих учених “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології” (Донецьк, 2003).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті – у провідних наукових фахових виданнях та один патент України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 164 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, висновків, додатків, списку 157 використаних джерел літератури, з них 104 – СНД і 53 закордонних. Дисертація ілюстрована 42 рисунками і 28 таблицями.

ЗМІСТ РОБОТИ

Для розробки лікувальної тактики при патологічних переломах довгих кісток на фоні доброякісного чи злоякісного пухлинного процесу вивчені матеріали 70 хворих у віці від 16 до 73 років. Чоловіків було 44, жінок – 26.

Патологічні переломи на фоні первинної пухлини кістки були в 31 пацієнта (остеокластома – 8, кісткова кіста – 4, фіброзна дисплазія – 1, міелома

– 6, фібросаркома – 3, остеогенна саркома – 2, саркома Юїнга – 2, синовіальна саркома – 2, енхондрома – 3), на фоні метастазу – у 39 (рак – 35, меланома – 4). Перелом стегнової кістки мав місце в 32 спостереженнях, плечової – у 29, кісток передпліччя – у 4, великогомілкової – у 5.

Діагностика патологічного перелому довгої кістки кінцівки при пухлинному ураженні ґрунтувалася на клінічних ознаках перелому (незначна травма чи відсутність її, поява болю чи посилення останнього, рухомість фрагментів, деформація сегмента, щільний пухлинний осередок, мало схожий на гематому, але трохи більший, ніж до перелому), рентгенологічній картині (наявність перелому кістки, резорбція кінців кістки в ділянці перелому, інші характерні ознаки нозологічної форми пухлини). З метою диференціальної діагностики доброякісного чи злроякісного процесу в кістці, визначення виду пухлини і ступеня агресивності пухлинного процесу проведені електрофізіологічні (теплографія, вазографія) дослідження в 62 хворих зі злроякісними (у 32 з них мали місце патологічні переломи), у 15 – з доброякісними пухлинами.

Дані термографії показали, що при доброякісному пухлинному процесі кістки температура в осередку не перевищувала 38°, асиметрія ДТ (хвора і здорова кінцівка) складала 1° при $t=11,3$, $p<0,1\%$, при злроякісному відповідно: більше 38 – до 40°, ДТ – 1,5° і більше при $t=12,5$, $p<0,1\%$.

Аналіз теплограм і співставлення їх з рентгенологічними і морфологічними дослідженнями дозволили нам виділити три групи злроякісних пухлин кісток у залежності від ступеня агресивності. У першу групу ввійшли 25 хворих зі злроякісними пухлинами (остеосаркома, злроякісна остеокластома, саркома Юїнга, фібросаркома, синовіальна саркома) високого ступеня агресивності (швидкий ріст пухлини, раннє метастазування). Другу групу склали 15 хворих зі злроякісними пухлинами (хондросаркома, паростальна саркома, мієлома, ангіосаркома) низького ступеня агресивності (помірний ріст пухлини, низький метастатичний потенціал, місцеві рецидиви). Третю групу склали 22 хворих з метастазами раку в довгі кістки (помірний, але повільний ріст пухлини).

Аналіз даних теплографії та реовазографії показав, що зміни залежать не від перелому, а від нозологічної форми пухлини і ступеня агресивності пухлинного процесу.

Для характеристики загального стану хворого з патологічним переломом довгої кістки на ґрунті злроякісних пухлин ми провели дослідження імунітету і обмінних процесів у 47 пацієнтів: першої групи – 20, другої – 15, третьої – 12.

Імунологічні дослідження показали, що розвиток пухлинного процесу

в кістковій тканині супроводжується порушеннями механізмів супресії імунної відповіді. При цьому підвищувалася активність фагоцитарної системи. Показники спонтанного тесту з нітросинім тетрозолієм у хворих були підвищені, причому тим вище, чим тяжче виражений патологічний процес.

Біохімічні дослідження дозволили встановити, що розвиток злоякісних пухлин кісток супроводжується підвищенням в сироватці крові показників лужної фосфатази, лактатдегідрогенази і гама-глутамілтрансферази, що характеризує компенсаторну реакцію організму на окислювальний метаболізм.

При визначенні лікувальної тактики ми враховували загальний стан хворого, можливість проведення радикальної операції, настроєність хворого і родичів.

Наш досвід лікування патологічних переломів довгих кісток дозволив розділити всіх хворих у залежності від лікувальної тактики на три групи.

До першої групи ми віднесли хворих з патологічними переломами довгих кісток, стан яких був тяжким, виявлені метастази у внутрішніх органах та іншої локалізації опорно-рухової системи. Радикальне оперативне втручання в зоні патологічного перелому загрожувало життю хворого. Цим хворим, виходячи з ситуації, ми призначили такі лікувальні заходи: 1) іммобілізація кінцівки; 2) знеболювання шляхом хімічної денервації епідурального простору; 3) загальна хіміотерапія (згідно даним гістологічного дослідження тканини пухлини); 4) променева терапія за показаннями. Перші два заходи ми проводили в клініці кісткової онкології, два інших здійснювали в онкодиспансері, куди ми переводили таких хворих.

До другої та третьої групи ми віднесли хворих, яким була проведена операція (ампутація чи збереження). Загальний стан цих пацієнтів був задовільним чи середньої тяжкості чи покращився після проведення передопераційних лікувальних заходів. Усім цим хворим ми проводили такі передопераційні лікувально-діагностичні заходи: 1) визначення нозологічної форми пухлини шляхом трепан- чи ножової біопсії та гістологічного дослідження; 2) внутрішньокісткове введення антибіотику доксирубіцину, що має цитостатичну дію, чи цитостатика метатрексату; 3) інфузії донорської крові, плазми, вітамінів, серцевих та інших препаратів, спрямованих на поліпшення функції печінки, нирок й ін. за показаннями; 4) іммобілізація кінцівки; 5) введення ненаркотичних анальгетиків.

Ми лікували 24 хворого (1 група) з патологічними переломами довгих кісток, метастазами злоякісних пухлин в інші органи й опорно-рухову систему.

В 11 спостереженнях патологічний перелом локалізувався в плечовій кістці: мієлома – 2, остеогенна саркома – 1, метастаз світлоклітинного раку – 7, метастаз меланоми – 1; у 13 – в стегнової кістці: саркома Юінга – 1, метастаз раку – 12.

Шляхом рентгенографії, ультразвукового дослідження (УЗД), на підставі клінічних даних у всіх хворих першої групи виявлені метастази у внутрішні органи (легені, печінку й ін.), а також хребет, ребра, плоскі і довгі кістки.

З метою знеболення здійснювали катетеризацію епідурального простору з хімічною денервацією його за методикою В.П. Ісаєва. Патологічний перелом фіксували гіпсовою пов'язкою з дотриманням вимог іммобілізації. При переломі стегнової кістки в середній третині, щоб уникнути гонітної пов'язки, ми застосували гіпсовий тугор і черезкісткове проведення спиць Ілізарова. Це задовільно іммобілізувало перелом, полегшувало догляд за хворим, знижувало біль, підвищувало мобільність хворого.

У двох спостереженнях патологічного перелому в середній третині стегнової кістки накладений іммобілізаційний (два кільця) варіант апарата Ілізарова, в іншому – стержневий апарат, у третьому – перелом фіксований стержнями Ендера.

Оперативне лікування патологічних переломів довгих кісток було спрямовано на ліквідацію пухлинного осередку, яке призвело до перелому довгої кістки; запобігання рецидиву пухлини, зняття больового синдрому, поліпшення якості життя хворого. В даний час таких операцій дві – ампутації (екзартикуляція) кінцівки і операція, що зберігає кінцівку.

Одним із протипоказань до виконання операції збереження є наявність по периферії пухлини різної величини інфільтрації навколишніх тканин і можливі метастази пухлини (П.Х. Шугабейкер, 1996). Ці зміни значно збільшують обсяг тканин, які видаляють, часто роблячи неможливою операцію збереження. Для усунення цієї причини ми внутрішньокістково в уражений сегмент кінцівки вводили антибіотик (цитостатик) доксирубіцин або цитостатик метатрексат.

З метою утримання препарату в ділянці пухлини сповільнювали кровотік шляхом накладення джгута проксимальніше і ближче до меж пухлини. Останні визначали шляхом пальпації, рентгенологічного і теплографічного дослідження.

Визначаючи дозу внутрішньокісткового введення того чи іншого препарату, ми керувалися інструкціями з їхнього застосування, а також відомостями про те, що регіонарне введення збільшує концентрацію його в ділянці пухлини в 15-20 разів. Тому обрані нами дози препаратів відповідали їх

мінімальним (30-90 мг). Враховували обсяг ураження тканин, вік і загальний стан хворого.

Оцінку ефективності дії внутрішньокісткового введення препаратів проводили шляхом клінічних, теплографічних, електрофізіологічних, імунологічних, біохімічних і морфологічних досліджень. Виявлено, що не всі пухлини однаково реагували на введення цитостатика. Так, розміри злоякісної ГКП зменшувалися на більші величини, ніж інші злоякісні пухлини. Довжина, ширина, діаметр зменшилися в середньому на 13,9% (відповідно: з $9,23 \pm 0,54$ стали $7,95 \pm 0,49$; з $9,64 \pm 0,59$ стали $8,18 \pm 0,53$; з $40,36 \pm 2,18$ стали $39,00 \pm 2,11$ при $p < 0,001$). Трохи зменшився біль у місці перелому. Виражений судинний малюнок шкіри ставав слабовираженим чи зникав. Зменшувалася набряклість на рівні пухлинного процесу і дистального відділу кінцівки. Неврологічні розлади, що мали місце у деяких хворих (з великими пухлинами) в дистальних відділах кінцівки, зменшувалися чи цілком зникали.

Після внутрішньокісткового введення цитостатика на теплограмах відзначалося зниження температури в проекції патологічного перелому і на периферії. У хворих з високим ступенем агресивності пухлинного процесу це зниження було до $1,5$ і 1° відповідно; у хворих із низьким ступенем пухлинного процесу – до $1,5$ і $1,2^\circ$; у хворих з метастазами раку в кістки кінцівок – до 1 і 1° .

При аналізі реовазограм можна було відзначити зменшення ознак, що характеризують порушення венозного відтоку, особливо в дистальному відділі ураженої кінцівки – стопі.

Внутрішньокісткове введення цитостатиків діє імунодепресивно на лімфоїдну систему і активність клітинного імунитету і не змінює стан В-системи і фагоцитарну активність нейтрофілів. Позитивний ефект цитостатиків обґрунтовується зменшенням сенсibiliзації організму хворих і тенденцією до зменшення процесів антитілоутворення. З боку обмінних процесів введення цитостатиків обумовило зміни білкового обміну і підвищення активності лізосомальних ферментів, що в цілому свідчить про розвиток асептичного запалення деструктивних процесів в кістковій тканині.

При гістологічному дослідженні виявлено, що в матеріалі злоякісних пухлин (остеосаркома, фібросаркома, ГКО злоякісна, саркома Юїнга) після внутрішньокісткового введення доксирубіцину (60-90 мг) домінували випадки з вираженим лікувальним патоморфозом, коли загибель тканини пухлини складала від 80 до 50% її об'єму. Слабкий лікувальний патоморфоз відмічено при незначній долі некрозу пухлини, але вираженій зрілості її у

спостереженнях метастазів аденокарциноми і світлоклітинного раку.

Операція збереження при патологічному переломі на фоні первинної пухлини чи метастазу в окремих випадках не тільки недоцільна, але й небезпечна для життя хворого. Тому нами розроблені такі показання до ампутації кінцівки:

- 1) два і більше пухлинних осередка в одному сегменті кінцівки;
- 2) ураження пухлиною двох сегментів однієї кінцівки;
- 3) пухлинний процес на рівні перелому уражає всі м'які тканини;
- 4) передопераційне введення цитостатика зменшило пухлину, але в навколишніх тканинах (м'язи, шкіра) визначаються метастази;
- 5) хворий наполягає на ампутації кінцівки.

На підставі розроблених показань нами проведено 6 ампутацій і дві екзартикуляції кінцівки. Патологічні переломи верхньої кінцівки були в більш запущеному стані, ніж нижньої.

Хворих виписували для подальшого спостереження і лікування в онкологічному диспансері. У виписці обов'язково вказували нозологічну форму пухлини і її реакцію на доксирубіцин чи метатрексат.

У 12 хворих з патологічними переломами на основі остеокластами доброякісної (4), фіброзної дисплазії (1), енхондроми (3) і кістозного ураження довгої кістки (4) ми здійснили внутрішньопорожнинну чи сегментарну резекцію патологічного осередку з заміщенням дефекту кістки ауто- і алотрансплантатами.

Операція складалася з таких етапів: 1) оброблення пухлинної порожнини чи сегментарна резекція кістки; 2) адаптація кісткових фрагментів; 3) заміщення дефекту; 4) іммобілізація.

Усі ці хворі знаходяться під спостереженням ортопеда.

Операцію, що зберігає кінцівку, при патологічному переломі довгої кістки на основі злоякісної пухлини неможливо здійснити без: 1) видалення пухлинного осередку з дотриманням правил абластики; 2) заміщення утвореного дефекту кістки і навколишніх тканин; 3) надійної фіксації імплантата і укріття його здоровими тканинами.

Перед операцією за допомогою теплографії виявляли можливі місцеві метастази, реакцію регіонарних лімфатичних вузлів. По рентгенограмах і комп'ютерній томограмі відзначали поширеність пухлинного процесу в кісткових фрагментах, додаючи на кожному (дистальному і проксимальному) з них по 4-6 см видимої здорової кістки. При цьому враховували нозологічну форму пухлини, здатність її поширення по кістковомозковому каналу.

Сума патологічно зміненої і 8-12 см здорової кістки визначала можливий дефект довгої кістки і розміри імплантата, що заздалегідь готували з

поліметилметакрилату (ПММА) і металу. Вид імплантата і прилади для фіксації його визначала локалізація патологічного перелому, остання визначала і вид ендопротезування.

У 7 наших спостереженнях патологічного перелому діяфіза довгої кістки при: метастазі аденокарциноми в стегнову кістку – 4, метастазі меланоми в плечову кістку – 1 і метастазі раку (первинна локалізація не виявлена) у плечову кістку – 2 – зроблена резекція пухлинного осередку в межах здорової тканини і заміщення дефекту кістки метало-полімерною вставкою. Кістка була резекована на протязі від 12 до 24 см, її видаляли з прилеглим ураженим шаром м'язів.

Для виготовлення імплантата з гіпсу відливали форму діяфізарної частини плечової чи стегнової кістки. У форму заливали пластмасу, в останню занурювали металеві фіксатори.

Над імплантатом ушивали м'язи, так, щоб не залишалось порожнини. Між судиннонервовим пучком та імплантатом прокладали м'яз. Рану дрениували і ушивали наглухо.

Дистальний відділ стегнової і проксимальний відділ великогомілкової кістки заміщали за розробленим нами способом «Спосіб виготовлення суглобного кінця ендопротеза довгих трубчатих кісток» (патент 42193А). Це було пов'язано з тим, що в деяких випадках лінія патологічного перелому проходила через суглобний кінець. Під час його мобілізації фрагменти цілком руйнувалися і не могли служити формою для індивідуального виготовлення суглобного кінця імплантата. В окремих випадках суглобний кінець був значно змінений деформівним артрозом, тому також не міг служити формою. У

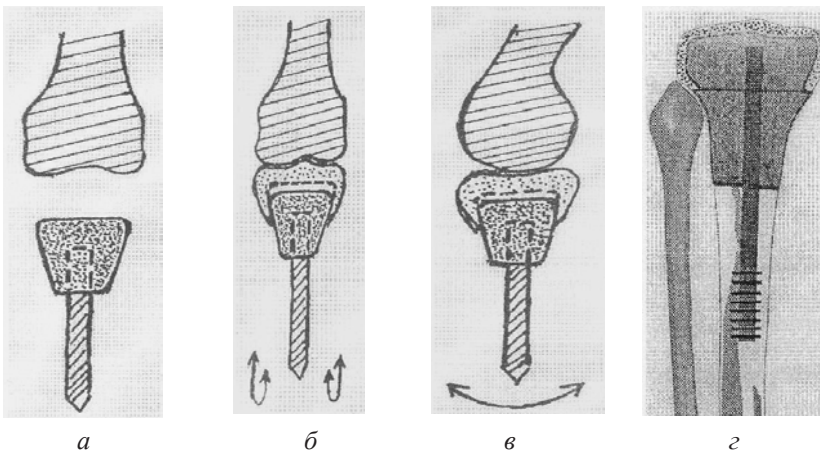


Рис.1. Етапи виготовлення суглобного кінця ендопротеза.

зв'язку з цим відливали з ПММА суглобний кінець стегнової чи великогомілкової кістки меншого розміру, ніж той, що заміщається (визначали по рентгенограмах), з металевою ніжкою (рис. 1 а). На суглобний кінець наносили рідку пластмасу і при її застиганні прокочували по протилежному суглобному кінці стегна чи гомілки (рис. 1 б, в). Потім зайву пластмасу зрізали, суглобні кінці імплантата і живої кістки ставали конгруентними. Після полімеризації за допомогою фрез і наждакового паперу видаляли нерівності, доводячи суглобну поверхню імплантата до гладкої. Ніжку імплантата фіксували в здоровому діяфізі довгої кістки (рис. 1 г).

Зв'язковий апарат колінного суглоба відновлювали за допомогою лавсанової стрічки "Північ" №7-10 за вдосконаленою методикою: нові бічні зв'язки і передня хрестоподібна повторювали хід природних, при цьому використовували частини останніх, що залишаються. Задню хрестоподібну зв'язку відновлювали за методикою А.В. Каплана. Збережені здорові ділянки капсули суглоба і м'язів фіксували на ендопротезі лавсановими нитками.

Аналіз однополюсного протезування суглобів показав, що пацієнти скаржилися при тривалій ходьбі на біль у суглобі, обмеження рухів. Це ми пояснюємо контактом живої тканини з пластмасою. Щоб виключити таке ускладнення, ми в семи хворих з патологічними переломами довгих кісток зробили субхондральне ендопротезування. У звичайний спосіб заготовлювали металополімерний протез. Суглобну частину його виготовляли такої форми, щоб її можна було занурити в метаепіфізарну «чашку» власної кістки. Тому за довжиною протез був коротше на 1,0-1,5 см, ніж звичайний суглобний кінець, і значно вужче.

Після мобілізації пухлини і здорових ділянок кістки спочатку перетинали діяфізарну частину кістки, потім метафізарну, ближче до границі суглобної поверхні. Пухлинну частину видаляли. За допомогою долота, кюреток і фрез у метаепіфізі видаляли губчасту кістку до субхондральної пластинки. Порожнину додатково обробляли електрокоагулятором. В утворену «чашку» заливали рідку пластмасу й у неї занурювали суглобний кінець фіксованого в діяфізі імплантата. Співставлені фрагменти (кістка й імплантат) утримували до затвердіння пластмаси.

Результати лікування хворих з патологічними переломами довгих кісток при пухлинному їх ураженні залежали від таких факторів: 1) доброякісна чи злоякісна пухлина, 2) первинна, вторинна пухлина чи метастаз, 3) наявність метастазів у віддалені органи, 4) обсяг ураження тканин у місці патологічного перелому, 5) хірургічна тактика, 6) техніка виконання операції, 7) ускладнення післяопераційного періоду.

Зазначені фактори визначили параметри, за якими ми оцінювали результат лікування: 1) тривалість життя хворого після проведеного лікування патологічного перелому довгої кістки кінцівки, 2) ускладнення післяопераційного періоду (загальносоматичні та місцеві гнійно-некротичні), 3) рецидив пухлини в місці операції, 4) функція збереженої кінцівки, 5) психічний стан хворого.

Результати лікування простежені у 66 наших хворих у терміни від 1 до 38 місяців після патологічного перелому. Нами виявлена певна залежність тривалості життя від ступеня агресивності пухлинного процесу в кістці і його генералізації.

Після проведеного лікування протягом 3 років і більш жили 50 (75,8%) хворих, померли 16 (24,2%), причому в перший рік життя – 11. У всіх померлих пухлинний процес, що викликав перелом довгої кістки, був I чи III ступеня агресивності.

При патологічному переломі на фоні пухлинного процесу II ступеня агресивності (мієлома) і доброякісної пухлини (остеокластома, кісткова кіста) не було жодного летального випадку після лікування (усі хворі оперовані). У той же час, при першому ступені агресивності померло 3 хворих з 12, що склало 25,0%. Причиною смерті в двох були метастази фібросаркоми у внутрішні органи, одна хвора померла від загострення загальносоматичного захворювання.

Метастази (рак, меланома) у довгу кістку кінцівки (III ступінь злоякісності пухлинного процесу) свідчили про генералізацію пухлинного процесу, можливі наявності метастазів в інші органи. Вони виявили себе під час лікування патологічного перелому і привели до смерті 13 з 37 хворих, тобто 35,1%.

При консервативному (ситуаційному) лікуванні (хворі I групи) 10 (47,6%) хворих з 21 жили протягом перших 2 років після патологічного перелому, у цей же період часу вмерли 10 хворих.

Після ампутації кінцівки через 12 місяців вмер один хворий із восьми. Причина смерті - метастази пухлини у внутрішні органи, рецидиву пухлини в зоні кукси не виявлено. 3 хворих живі протягом трьох і більше років, що склало 37,5%.

Після операцій збереження у 28 хворих з патологічним переломом довгої кістки протягом першого року померло 3, другого року – 1, третього року – 1. Живуть 3 і більш років 15 пацієнтів, що складає 53,6%.

На тривалість життя впливали загальносоматичні захворювання, такі як ішемічна хвороба серця (1 спостереження), а також генералізація пухлинного процесу (2 спостереження), не виявлена перед операцією.

У післяопераційному періоді в 2 спостереженнях мав місце рецидив пухлини чи продовження їхнього росту.

Функціональний результат ми оцінювали через 6 місяців після операції за такими критеріями: 1) ступінь відновлення основної функції (для верхньої кінцівки – робота кисті, для нижньої - стійкість кінцівки); 2) ступінь відновлення рухів у суглобах кінцівки; 3) наявність болів, їхній характер; 4) відновлення гемодинамики й іннервації дистальних відділів кінцівки. Хороший результат - пацієнт користується кінцівкою без обмежень, болі не турбують, з'являються після фізичного навантаження, швидко стихають у спокої, іннервація і гемодинаміка дистальних відділів не порушена; задовільний - при користуванні кінцівкою в обмеженому об'ємі через: контрактури в суміжних суглобах (чи оперованому), помірне порушення стійкості в суглобі (підвивих), зниження сили кінцівки, біль при русі, що знижувало фізичне навантаження; є помірні порушення гемодинамики (коефіцієнт асиметрії не більше 45%) і нейротрофіки дистального відділу кінцівки у виді гіперестезії, анестезії; поганий - пацієнт не користується кінцівкою за призначенням через біль, контрактура в протезованому суглобі, наявність вузлів рецидиву пухлини, гнійно-некротичні ускладнення.

Хороший функціональний результат нами отриманий у 69,2% хворих, задовільний – у 23,1%. Після екскохлеації у всіх хворих результат був хорошим, ми не мали рецидивів пухлинного процесу.

До року після операції збереження усі хворі мали I і II групу інвалідності, відповідно 7 і 43. Через рік не працюють 39, стали до колишньої роботи 7 пацієнтів. Через два роки після операції працюють 19 пацієнтів.

Ми усвідомили, що операція збереження при патологічному переломі довгої кістки на фоні злоякісного пухлинного процесу – деякою мірою паліатив. Але явне поліпшення якості життя хворого, а саме: наявність кінцівки, задовільна її функція, нормалізація психічного стану дозволяє рекомендувати впровадити операції збереження при такій патології в практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. Патологічні переломи довгих кісток кінцівок при їх пухлинному ураженні частіше спостерігаються в стегновій (45,7%) і плечовій (41,4%) кістках. Причиною перелому є метастази раку – 55,1%, саркома кістки – 21,43%, гігантоклітинна пухлина (доброякісна та злоякісна) – 11,43%, пухлиноподібні ураження кістки – 11,43%.

2. Діагностика патологічних переломів довгих кісток залишається не-

задовільною. Тільки 24,3% хворих надійшли в травматологічне відділення в день перелому, а в клініку кісткової онкології – тільки 17,1%. Причини пізньої діагностики: нетипові ознаки перелому, відсутність чи незначна травма, часта відсутність больового синдрому, помітного зсуву фрагментів кістки і крепітації відламків, недостатнє знання рентгенологічної картини.

3. Для діагностики пухлинного процесу в районі патологічного перелому важливе значення має теплографія, що дозволяє установити наявність злоякісної чи доброякісної пухлини, ступінь злоякісності. Вона дозволяє виявити місцеві метастази, ураження лімфатичних вузлів.

4. Серед хворих з патологічними (пухлинними) переломами довгих кісток виділено три групи: I – інооперабельні, II – можливо здійснити ампутацію кінцівки, III – можлива операція, що зберігає кінцівку. Хворим I групи показані ефективне загальне знеболювання й іммобілізація кінцівки (гіпсова пов'язка, гіпсова пов'язка з черезкістково введеними спицями чи іммобілізаційний варіант апарата Ілізарова, закритий інтрамедулярний остеосинтез).

5. Передопераційне внутрішньокісткове регіонарне введення цитостатика за розробленою схемою дозволяє зменшити запальний інфільтрат на межах пухлини, визначити ступінь збереження тканин, що необхідні для укріплення рани, реакцію даної пухлини на препарат, зменшити сенсibiliзацію організму хворих і тенденцію до зменшення процесів антитілоутворення і підвищення активності лізосомальних ферментів.

6. Операція (ампутація чи збереження) при патологічному переломі повинна враховувати такі моменти: абластичне видалення пухлинного осередка, запобігання рецидиву пухлини, зняття больового синдрому, поліпшення якості життя хворого.

7. Заміщення дефекту кістки при патологічному переломі ауто-, алотрансплантатом чи металополімерним імплантатом за вдосконаленою методикою дозволяє зберегти кінцівку, відновити її функцію, що поліпшує якість життя хворого.

8. Розроблений спосіб однополюсного ендопротезування при патологічних внутрішньосуглобових переломах шляхом утворення конгруентної суглобної поверхні дозволяє зберегти кінцівку та її функцію. Субхондральне ендопротезування є операцією вибору, має ряд переваг перед однополюсним ендопротезуванням, головним з яких є збереження суглоба.

9. Ускладнення в лікуванні хворих з патологічними переломами довгих кісток при пухлинах пов'язані з помилками діагностики, визначенням лікувальної тактики, передопераційної підготовки і техніки оперативних втручань.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бабоша В.А., Ферас Анабтави, Донченко Л.И. Влияние химиотерапии на состояние иммунитета и обменных процессов больных со злокачественными опухолями костей // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2001. – Т. 10, № 3. – С. 324-327. *Дисертант приймав участь в проведенні імунологічних та біохімічних досліджень, аналізі одержаних результатів, написанні статті, а також проводив підбір літературних джерел (80%).*

2. Бабоша В.А., Ферас А., Кравцова Т.В. Термография в диагностике опухолей конечностей // Травма. – 2002. – Т.3, №1. – С.99-103. *Дисертант приймав безпосередню участь в проведенні електрофізіологічних досліджень, аналізі одержаних результатів, написанні статті, а також проводив підбір літературних джерел (90%).*

3. Бабоша В.А., Ферас Анабтави, Сирота Е.Г., Охрименко С.В., Чирах Е.С., Ютовец Ю.Е. Комплексная диагностика патологических (опухолевых) переломов длинных костей конечностей// Український медичний альманах. – 2002. – Т.5, №5. – С.15-18. *Дисертант приймав участь в комплексному обстеженні хворих, проводив аналіз отриманих статистичних даних.*

4. Бабоша В.А., Анабтави Ферас, Сирота Е.Г., Охрименко С.В., Чирах Е.С., Ютовец Ю.Е. Лечение патологических переломов длинных костей конечностей при злокачественных опухолях // Травма. – 2002. – Т.3, №4. – С.428-433. *Дисертант приймав участь в комплексному лікуванні 70 хворих, в написанні статті.*

5. Декларацийний патент № 42193А. Спосіб виготовлення ендопротезу суглобного кінця довгих трубчатих кісток / Бабоша В.О., Сирота Е.Г., Анабтаві Ферас, Охрименко С.В., Чирах Е.С. Опубл. 15.10.2001. Бюл.№9.

Дисертант приймав участь в розробці методики оперативного лікування, а також в практичному її впровадженні (19 операцій).

6. Охрименко С.В., Анабтави Ферас. Комплексное лечение злокачественных опухолей коленного сустава // Конференция молодых ученых «Новое решение актуальных проблем травматологии и ортопедии»: Сборник научных трудов. – М., 2000. – С.136-137. *Дисертант самостійно проводив аналіз і систематизацію сучасних літературних джерел (70%), приймав участь в написанні статті.*

7. Бабоша В.А., Сирота Е.Г., Охрименко С.В., Анабтави Ферас, Чирах Е.С. Особенности однополюсного эндопротезирования коленного сустава при опухолях // Тезисы докладов международной конференции «Проблемы

ендопротезирования лучезапястного, коленного и голеностопного суставов». – М., 2001. – С.4-5. *Дисертант приймав участь в лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів і написанні статті.*

8. Анабтави Ф., Охрименко С., Ютовец Ю., Потоцкий Д. Внутрикостная неадьювантная химиотерапия при злокачественных опухолях конечностей/ / Збірник тез III міжнародної медичної конференції студентів та молодих учених «Медицина – Здоров'я – XXI сторіччя», Днепропетровск, 2002. – С.236-237. *Дисертант приймав участь в підготовці доповіді та написанні тезисів.*

АНОТАЦІЯ

Ферас С В Анабтаві. Патологічні переломи довгих кісток (діагностика, клініка, лікування). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія. – Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка АМН України, Харків, 2004.

Дисертацію присвячено вдосконаленню методів лікування патологічних переломів довгих кісток. Виявлено роль електрофізіологічних досліджень у визначенні характеру пухлин (доброякісні або злоякісні), ступеня злоякісності (рівень пухлинного процесу). Розроблені методика однополюсного ендопротезування, показання до ампутації кінцівки. Визначена доцільність передопераційного внутрішньокісткового введення цитостатика. Клінічна апробація запропонованих нововведень при комплексному лікуванні 70 хворих з патологічними переломами довгих кісток привела до значного покращення результатів лікування. Доведено, що операція збереження при патологічному пухлинному процесі покращує якість життя хворого. Наявність кінцівки, задовільна її функція нормалізують психічний стан таких постраждалих.

Ключові слова: патологічні переломи довгих кісток при пухлинному їх ураженні, передопераційне внутрішньокісткове введення цитостатика, метастатичні ураження кісток, однополюсне ендопротезування, ампутація або операція, що зберігає кінцівку, тривалість життя, якість життя хворого.

АННОТАЦИЯ

Ферас С В Анабтави. Патологические переломы длинных костей (диагностика, клиника, лечение). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – травматология и ортопедия. Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М.И.Ситенко АМН Украины, Харьков, 2004.

Диссертация посвящена разработке лечебной тактики у больных с патологическими переломами длинных костей при опухолевом их поражении.

Информационно-аналитические исследования позволили определить следующее перспективное направление научного поиска: разработка лечебной тактики, влияние предоперационного регионарного введения внутрикостно цитостатиков на опухолевый очаг, усовершенствование методики однополюсного эндопротезирования и методики замещения дефектов диафиза длинных костей при патологическом их переломе.

Электрофизиологические исследования (теплография, вазография) позволили установить наличие доброкачественной или злокачественной опухоли, выявить степень злокачественности опухолевого процесса, местные метастазы и поражение лимфатических узлов. Выделено три группы больных с патологическими переломами длинных костей: I – иноперабельные, II – возможно осуществить ампутацию конечности, III – возможна сохраняющая конечность операция.

Больным I группы показано эффективное общее обезболивание и иммобилизация конечности (гипсовая повязка, гипсовая повязка с чрескостно введенными спицами или иммобилизационный вариант аппарата Илизарова, закрытый интрамедуллярный остеосинтез), дальнейшее лечение в онкодиспансере.

Разработаны следующие показания к ампутации конечности:

- 1) два и более опухолевых очага в одном сегменте конечности;
- 2) поражение опухолью двух сегментов одной конечности;
- 3) опухолевый процесс на уровне перелома поражает все мягкие ткани;
- 4) предоперационное введение цитостатика уменьшило опухоль, но в окружающих опухоль тканях (мышцы, кожа) определяются метастазы;
- 5) больной настаивает на ампутации конечности.

Предоперационное регионарное внутрикостное введение цитостатика позволяет уменьшить зону реактивного воспаления в области патологического перелома, вызывает некроз ткани опухоли и регионарных метастазов, чем улучшает условия сохранной операции.

Для замещения удаленной части пораженной кости разработана методика однополюсного эндопротезирования путем образования конгруэнтной суставной поверхности (патент Украины №42193А).

Клинические исследования заключались в применении разработанных

нами нововведений при комплексном лечении 70 больных с патологическими переломами длинных костей. Нами проведено ситуационное лечение 21 больного, ампутация конечности – у 8, сохраняющая операция – у 41, в том числе у 16 больных – однополюсное эндопротезирование, у 6 – субхондральное эндопротезирование, у 7 – эндопротез диафиза, у 12 – экскохлеация (ауто-, аллопластика).

Хорошим функциональный результат (69,2%) считали, если пациент пользуется конечностью без ограничения, боли не беспокоят, появляются после физической нагрузки, быстро стихают в покое, иннервация и гемодинамика дистальных отделов не нарушена; удовлетворительный (23,1%): пациент пользуется конечностью с ограничением из-за контрактуры в смежных суставах или оперированном, умеренное нарушение устойчивости в суставе (подвывих), снижение силы конечности, боль при движении, что снижает физическую нагрузку; имеются умеренные нарушения гемодинамики (коэффициент асимметрии не более 45%) и нейротрофики дистального отдела конечности в виде гиперестезии, анестезии); плохой (7,7%): пациент не пользуется конечностью по назначению из-за боли, контрактура протезированного сустава, рецидив опухоли, гнойно-некротический процесс.

Анализ влияния способа лечения патологического перелома длинной кости на продолжительность жизни больных показал, что, во-первых, разработанные нами показания к оперативному лечению адекватны общему состоянию больных и местному опухолевому процессу. Во-вторых, результат лечения зависит в первую очередь от генерализации опухолевого процесса, в-третьих, от степени злокачественности опухоли и вида лечебных мероприятий. Наши данные подтверждают мнение других ортопедов, что ампутация конечности при патологическом переломе на почве злокачественной опухоли длинной кости не имеет преимуществ перед сохранной операцией, продолжительность жизни примерно одинакова.

Сохранная операция при патологическом переломе длинной кости на фоне злокачественного опухолевого процесса улучшает качество жизни больного. Наличие конечности, удовлетворительная ее функция нормализуют психическое состояние таких пострадавших.

Ключевые слова: патологические переломы длинных костей при опухолевом их поражении, предоперационное внутрикостное введение цитостатика, метастатические поражения костей, однополюсное эндопротезирование, ампутация или сохраняющая конечность операция, продолжительность жизни, качество жизни больного.

SUMMARY

Feras S W Anabtawi. Pathological fractures of lengthy bones (diagnostics, clinic, treatment). - Manuscript.

Thesis for candidate of medical sciences degree in the specialty 14.01.21 - Traumatology and orthopedics. Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of Ukrainian Academy of Medical Sciences. Kharkiv, 2004.

The thesis concerns the improvement of the method of treatment of lengthy bones fractures. The work helped to reveal how biomechanical researches facilitate the process of identifying the character of the tumour (benign or malignant) and the degree of malignancy (the level of the tumour process). As a result of research we elaborated the technique of monopolar endoprosthesis repair and defined the indications for the extremity amputation and the expediency of preoperative in-bone injection the cytostatic medicine. Clinical approbation of the given technique in complex treatment of 70 patients with pathological fractures of lengthy bones resulted in considerable improvement of treatment outcomes. It was proved that the saving operation, carried out in case of pathological tumour process, improves the life quality of the patient. The presence of the extremity and its satisfactory function influence positively on the psychological state of such patients.

Key words: pathological fractures of lengthy bones with tumoral lesion, preoperative interstitial injection the cytostatic medicine, metastatic bone tumor, monopolar endoprosthesis, amputation or saving extremity operation, length of the life, life quality of the patient.