

HIP JOINT ARTHRODESIS BY ROD DEVICE

I.I. Zhadyonov, P.A. Zuev, V.A. Muromtsev

Authors elaborated and introduced into clinical practice the method of controlled hip joint arthrodesis using the rod device for fixation. The proposed method not only allowed to activate patients earlier but also relieved their self-service and enabled the surgeon to influence the bone tissue reparative regeneration at all stages of postoperative management. 63 patients with different hip joint pathology were operated on. In 57 cases ankylosis was achieved in 5–12 months after operation.

© А.В. Балберкин, С.В. Родионов, 1998

А.В. Балберкин, С.В. Родионов

РОЛЬ АКТИВАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ В РАЗВИТИИ БЛИЖАЙШИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Институт иммунологии, Москва

У 22 больных, подвергнутых эндопротезированию по поводу различных поражений костей, изучено состояние нейтрофилов крови (интегриновые и иммуноглобулиновые рецепторы) до операции и в послеоперационном периоде. Пациенты были разделены на две группы: с благоприятным и с затяжным послеоперационным течением. Выявлено, что у всех больных с благоприятным течением в 1-е сутки после операции происходило уменьшение доли активных нейтрофилов крови и эта тенденция сохранялась до 7–10-го дня, после чего данный показатель постепенно повышался до исходного уровня. У больных с затяжным течением, напротив, на 1–3-и сутки доля активных нейтрофилов возрастала и на 7–10-е сутки отмечался повторный подъем, что сочеталось с увеличением количества экссудата в области эндопротеза. Выявленный факт затяжного послеоперационного течения на фоне повышения количества активных нейтрофилов дает основание считать целесообразным назначение препаратов, снижающих способность нейтрофилов накапливаться в зоне поражения, а также ингибирующего их повреждающее действие на окружающие ткани.

Несмотря на совершенствование хирургической техники и антибактериальной терапии, частота как ранних, так и поздних гнойных послеоперационных осложнений не снижается. В последнее время при исследовании молекулярных механизмов острого воспаления установлено, что микробные факторы скорее играют роль пускового механизма, а повреждающим действием обладают медиаторы самого макроорганизма, в первую очередь продуцируемые активными нейтрофилами (НФ) [5].

Представление о ведущей роли макроорганизма в патогенезе инфекционного процесса и воспаления было обосновано еще в 60-е годы в работах И.В. Давыдовского [2].

Функциональное состояние НФ существенно меняется в зависимости от их микроокружения, и способность этих клеток к адгезии, миграции, секреции и фагоцитозу зависит от степени их активации. Процесс выхода НФ в ткани необходим для антибактериальной защиты и регенерации, но избыточная активация их может привести к усугублению местного повреждения и вызвать микроваскулярные поражения отдаленных органов, в первую очередь легких. Активные НФ выделяют целый ряд факторов, повреждающих окружающие ткани: активный кислород и окись азота, перекись водорода, свободные радикалы, ферменты — миелопероксидазу, эластазу, коллагеназу и катионные белки [4]. Если обширное повреждение тканей сочетается с действием бактериальных продуктов (липополисахариды), а также с ацидозом и кровопотерей, происходит особенно сильная активация НФ. Такие состояния, например при ишемии кишечника, сопровождаются респираторными нарушениями, гипотонией, поражением почек и характеризуются высокой летальностью (44–89%) [13]. В более благоприятных случаях клиническими проявлениями избыточной активации НФ могут быть пневмония, нагноение раны, возникновение абсцессов, флебитов [14].

Молекулярные механизмы активации НФ при повреждении тканей в процессе операции в настоящее время подробно изучены. Реализация их включает несколько этапов [5, 10]. Повреждение в момент операции больших объемов мышечной ткани, ишемия при наложении жгута с последующим восстановлением кровообращения вызывают активацию компонента и местных макрофагов. Это приводит к секреции ряда факторов: ТАФ (тромбоцитарный активирующий фактор), ИЛ-8 (интерлейкин-8), МВБ-1 (макрофагальный воспалительный белок), ИЛ-1, ФНО (фактор некроза опухоли), способствующих появлению на поверхности цитоплазматической мембраны местных эндотелиальных клеток Р-селективных и увеличению плотности Е-селективных рецепторов, а также молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules— ICAM), в первую очередь ICAM-1. Появление новых селективных рецепторов на эндотелиальных клетках делает возможным их взаимодействие с циркулирующими в крови НФ

за счет имеющихся у НФ лигандов к соответствующим селектинам. Это приводит к подвижному контакту НФ с эндотелием, называемому роллингом. При этом НФ попадают в особое микроокружение с высокой концентрацией факторов, образуемых эндотелиальными клетками: ФНО, ИЛ-1, ТАФ и ИЛ-8. Важно отметить, что этот подвижной контакт обратим и НФ могут снова появиться в кровотоке, но уже в активированном состоянии, т.е. с повышенным уровнем своих адгезивных молекул: L-селективных и интегриновых молекул (CD18/CD11b). Это повышает их способность повторно взаимодействовать с эндотелием. Процесс повторяется до тех пор, пока не происходит необратимого взаимодействия рецептора с его лигандом ICAM-1. Показано, что именно ИЛ-8 останавливает роллинг, после чего НФ распластаются, покидают сосудистое русло и выходят в ткани.

Другим важным типом рецепторов на НФ являются иммуноглобулиновые молекулы (Fcγ111, CD16). Они служат для взаимодействия с антителами и не имеют прямого отношения к адгезии, но увеличение их числа также способствует активации НФ.

Роль активации НФ в возникновении осложнений при обширных операциях на костях скелета остается малоисследованной. В то же время изучение на молекулярно-клеточном уровне начальной стадии воспаления у больных после обширных операций на костях необходимо для обоснования фармакологической коррекции этих нарушений и профилактики как ранних, так и, возможно, поздних нагноений.

Материал и методы исследования. У 22 пациентов с опухолями костей и диспластическими процессами была выполнена обширная (на протяжении 5–17 см) резекция пораженной кости с замещением дефекта эндопротезом. Эндопротезирование проксимального отдела бедра произведено 8 больным, дис-

тального с коленным суставом — 7, проксимального отдела большеберцовой кости — 5, плечевой кости — 2.

У каждого пациента оценивали в баллах травматичность операции и тяжесть течения послеоперационного периода. Критерии травматичности хирургического вмешательства представлены в табл. 1. Для определения степени травматичности операции суммарное число баллов для каждого больного делили на число учтенных показателей. При оценке тяжести послеоперационного течения учитывали такие показатели, как отек оперированного сегмента, отек периферического отдела конечности, гиперемия вблизи послеоперационного шва, объем эвакуируемой жидкости при пункциях области эндопротеза, температура тела, данные клинического анализа крови (табл. 2). Индекс тяжести послеоперационного течения определяли следующим образом: у больного в каждый срок исследования подсчитывали общее число баллов и делили его на число учтенных клинико-лабораторных показателей.

Для исследования активности НФ из гепаринизированной крови больных выделяли лейкоциты осаждением на желатине, затем избавлялись от эритроцитов 5-минутной инкубацией в гипотоническом растворе. Клетки инкубировали с моноклональными антителами к CD11b (одна из двух полипептидных цепей интегринового рецептора НФ) или к CD16 (иммуноглобулиновый рецептор Fcγ111) 30 мин при 4°C, затем с ФИТЦ-мечеными F(ab) фрагментами антиглобулиновых антимышиных (вторых) антител, которые, кроме того, служили контролем. При анализе на проточном цитофлуориметре определяли долю НФ с числом соответствующих молекул, превышающим контрольный уровень. Этот показатель, характеризующий активацию НФ, выражали в процентах. У больных до операции, как и у здоровых доноров, исходные показатели активности НФ варьировали, поэтому для каждого

Т а б л и ц а 1

Критерии травматичности операции

Критерий	Число баллов			
	0	1	2	3
Продолжительность операции, мин	До 60	60–90	91–140	Более 140
Кровопотеря, мл	До 150	151–500	501–800	Более 800
Переливание крови, мл	–	До 800	801–1200	Более 1200
Время наложения жгута, мин	–	Не более 60	61–80	Более 80
Степень сложности операции	0	I	II	III

Критерии тяжести послеоперационного течения

Критерий	Число баллов			
	0	1	2	3
Выраженность отека периферического отдела конечности	0	I	II	III
Объем экссудата при пункции области эндопротеза, мл	0	Не более 49	50-100	Более 100
Степень гиперемии вблизи операционного шва	0	I	II	III
Температура тела, °С	Не выше 36,9	37-37,9	38-39	Выше 39
Нб, г/л	Не менее 110	109-81	80-71	Менее 71
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4-8	8,1-9,9	10-12	Более 12
Сегментоядерные НФ, %	47-72	73-75	76-80	Более 80
Палочкоядерные НФ, %	До 6	6,1-9,9	10-14	Более 14
Лимфоциты, %	20-35	{ 35,1-41,9 15-19,9	{ 42-44,9 10,1-14,9	{ Более 45 Менее 10
Моноциты, %	3-11	{ 11,1-13,9 1-2	14-15,9	Более 16
СОЭ, мм/ч:				
мужчины	4-8	8,1-24,9	25-40	Более 40
женщины	4-15	15,1-24,9	25-40	Более 40

Примечание. В случаях появления юных НФ, плазматических клеток, анизоцитоза, пойкилоцитоза добавлялось дополнительно по 1 баллу.

больного рассчитывался индекс активации (ИА) — отношение процента активных НФ в послеоперационном периоде к таковому до операции. Если происходила активация НФ, то ИА превышал 1.

Иммунологические исследования, как и клинический анализ крови, проводили до операции и затем на 1, 3, 5, 7, 10, 15 и 20-е сутки после операции. В эти же сроки определяли индекс тяжести послеоперационного течения.

Для сравнения средних чисел и расчета доверительного интервала использовали метод Стьюдента—Фишера [1].

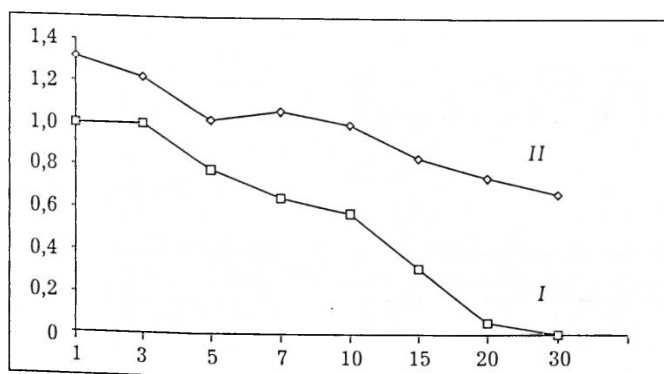


Рис. 1. Особенности послеоперационного течения.

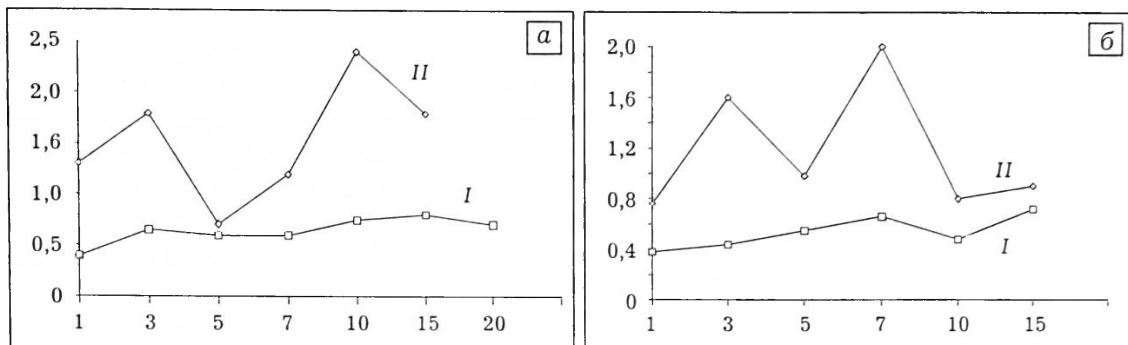
По оси абсцисс — время (в сут), по оси ординат — индекс тяжести послеоперационного течения (в баллах). Здесь и на рис. 2 и 3: I — больные с благоприятным, II — с затяжным течением.

Результаты исследования. В зависимости от особенностей послеоперационного течения больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 8 пациентов с благоприятным послеоперационным течением. Максимальный индекс тяжести у них не превышал 1,25, причем выявлявшиеся отклонения быстро проходили и к 20-м суткам этот показатель был почти нулевым.

Во 2-ю группу вошли 14 больных с затяжным, иногда волнообразным послеоперационным течением, сопровождавшимся длительным накоплением экссудата в области эндопротеза. У некоторых пациентов имелись осложнения (тромбофлебит, обострение холецистита, нагноение в области операции), а также гематологические отклонения (анизоцитоз, появление плазматических клеток, длительно не купирующаяся постгеморрагическая анемия). В этой группе индекс тяжести послеоперационного течения был выше 0,7 даже к 30-м суткам (рис. 1).

У всех больных с благоприятным течением в 1-е сутки после операции отмечалось снижение доли активных НФ по обоим типам рецепторов (ИА=0,41±0,3 и 0,37±0,27 соответственно для интегриновых и для иммуноглобулиновых рецепторов), и эта тенденция сохранялась до 7-10-х суток, после чего проис-

Рис. 2. Доля активных нейтрофилов по интегриновым (а) и иммуноглобулиновым (б) рецепторам в разные сроки после операции. По оси абсцисс — время (в сут), по оси ординат — индекс активности нейтрофилов.



ходило постепенное восстановление их исходного уровня (рис. 2).

В группе с затяжным течением в 1-е и 3-и сутки доля активных НФ, судя по интегриновым рецепторам, увеличивалась (ИА=1,28±0,49 и 1,8±0,8 соответственно). По иммуноглобулиновым рецепторам активация несколько запаздывала. ИА превышал 1 только на 3-и сутки, составляя 1,6±0,72 (см. рис. 2). Далее, после некоторого падения, на 7–10-е сутки наблюдался новый подъем ИА по обоим типам рецепторов.

Интересно отметить, что подобное происходило и с количеством экссудата, получаемого при пункции области эндопротеза (рис. 3). В 1-й группе уже после 10-го дня средний объем экссудата был менее 10 мл, тогда как во 2-й группе накопление его продолжалось и на 25-й день.

При сравнении особенностей операций в выделенных группах оказалось, что степень травматичности хирургического вмешательства у больных с благоприятным течением была меньше — 1,35±0,40 балла против 1,9±0,44 балла во 2-й группе, однако это различие было статистически недостоверно (0,1>р>0,05).

Процент активных НФ крови до операции у разных больных существенно варьировал. Поэтому было важно проанализировать, насколько данный показатель отражает особенности послеоперационного течения в исследуемых группах. Для этого в каждой группе подсчитывали число случаев, где доля активных НФ превышала 50%. Наиболее демонстративными оказались иммуноглобулиновые рецепторы. Так, в группе с затяжным течением доля активных НФ превышала 50% в 11 (79%) случаях из 14, тогда как при благоприятном течении — в 3 (38%) из 8, причем различия были статистически достоверными (р<0,05).

Обсуждение. Есть основания полагать, что в патогенезе осложнений при операциях эндопротезирования существенную роль играет ише-

мия значительного объема мышечных тканей. Из экспериментальных работ известно, что гипоксия сопровождается активацией эндотелиальных клеток в области поврежденных мышц и как следствие — избыточной миграцией активных НФ в эти ткани. Таким образом, наиболее информативным было бы изучение адгезивности эндотелиальных клеток, взаимодействующих с НФ, и местных провоспалительных факторов (ФНО, ИЛ-1, ТАФ, ИЛ-8). Однако в силу нестабильности провоспалительных факторов [5] и сложности исследования местного эндотелия для массовых клинических исследований доступны в основном НФ крови, которые косвенно отражают местный процесс, скорее всего из-за обратимости первого контакта НФ с эндотелием (первый этап адгезивных взаимодействий). НФ, поступающие в кровотоки из костного мозга, являются неактивными [9]. В процессе циркуляции они постепенно увеличивают способность к адгезии, но на это требуется время. В норме в крови имеется небольшая доля НФ, готовых быстро прилипнуть к эндотелию и выходить в ткани. Повреждение мягких тканей, например при операции, приводит к быстрому выходу активных НФ из кровотока в зону поражения, а в крови остаются преимущественно неактивные клет-

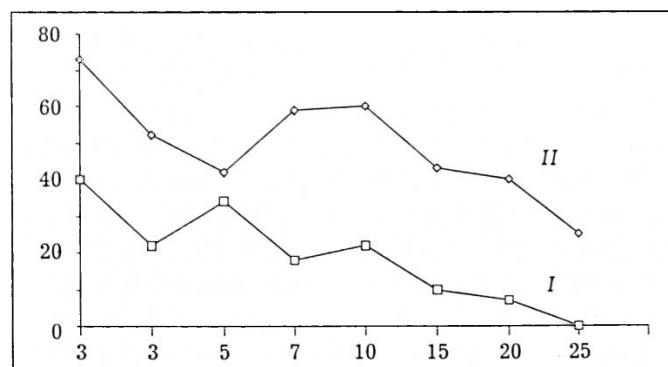


Рис. 3. Объем экссудата, полученного при пункции в разные сроки после операции.

По оси абсцисс — время (в сут), по оси ординат — средний объем экссудата (в мл).

ки. Подобная ситуация имела место у наблюдавшихся нами больных в случаях благоприятного течения, когда на 1–3-и сутки после операции отмечалось падение числа активных НФ крови.

Если в организме имеются факторы, активирующие НФ (чаще всего это микробные продукты), то время, необходимое для достижения ими активного функционального состояния, сокращается, число активных НФ крови, потенциально способных к быстрому выходу в ткани, возрастает. Поэтому увеличение числа активных НФ на 1–3-и сутки после операции можно считать неблагоприятным прогностическим признаком, что и наблюдалось у наших больных в группе с затяжным течением (см. рис. 2).

В клинических исследованиях показано, что увеличение количества CD11b и CD16 на цитоплазматической мембране циркулирующих НФ отражает избыточную местную активацию последних. У больных после абдоминальных и торакальных операций в ближайшем послеоперационном периоде на фоне повышения уровня CD11b и CD16 отмечены осложнения: пневмония, абдоминальные абсцессы, нагноения в ране [12]. В свете этих данных неблагоприятное протекание послеоперационного периода после эндопротезирования можно связать прежде всего с избыточной активацией НФ.

Отмеченное нами длительное накопление у больных экссудата в области операции на фоне повышенной активности НФ согласуется с данными литературы о влиянии НФ на проницаемость сосудов. Так, выявлено [7], что липооксигеназные продукты — лейкотриены В₄ и D₄, секретируемые НФ в зоне воспаления, увеличивают проницаемость сосудов и вызывают отек. Как показали наши исследования, повторное возрастание доли активных НФ на 7–10-е сутки совпадало по времени с увеличением количества экссудата (см. рис. 2 и 3).

Одной из задач настоящего исследования было выяснить, с чем связана избыточная активация НФ — с большей травматичностью самой операции или с изначальными индивидуальными особенностями больных. На основании полученных данных нельзя исключить обе возможности, поскольку группа с затяжным послеоперационным течением характеризовалась как большей степенью тяжести хирургического вмешательства, так и более высоким средним уровнем иммуноглобулиновых рецепторов до операции. Послед-

ний показатель может отражать латентную инфекцию [8].

Выявленное затяжное послеоперационное течение на фоне увеличения количества активных НФ дает основание считать целесообразным назначение препаратов, снижающих способность НФ накапливаться в очаге поражения. При этом необходимо отметить, что к настоящему времени на экспериментальных моделях изучен целый ряд препаратов, способных предотвращать миграцию НФ в ткани. Показано, что внутривенное введение моноклональных антител к CD18 (таким образом достигается блокирование интегриновых рецепторов НФ) снижает степень повреждения легких у морских свинок при экспериментальной травме мягких тканей и сепсисе. Разработан препарат тепоксалин — блокатор лейкоцитарной адгезии и воспаления. Механизм его действия состоит в подавлении синтеза ряда адгезионных молекул (CD11b, ICAM-1, E-селектина) на уровне транскрипции как на эндотелиальных клетках, так и на НФ [12].

Кроме того, имеются первые клинические данные об использовании моноклональных антител и других антагонистов таких важных провоспалительных медиаторов, как ФНО и ИЛ-1, для ослабления миграции и активации НФ [5].

В настоящее время в клинике уже широко применяются препараты, способные снижать повреждающее действие НФ на ткани, не влияя на их миграцию, — например ибупрофен, пентоксифиллин [10], ферментные препараты вобэнзим и др. [3]. Есть все основания полагать, что в ближайшем будущем подобные препараты получат широкое применение и у больных после обширных резекций костей и эндопротезирования, при которых неизбежна значительная травматизация мягких тканей и избыточная активация НФ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белецкая Е.Я. Учебное пособие по медицинской статистике. — М.-Л., 1972.
2. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. — М., 1960.
3. Мазуров В.И., Лула А.М., Стернина Ю.И. Системная энзимотерапия. — С.-Пб., 1996.
4. Asmuth E., Buurman W. //J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 1383–1389.
5. Dinarello Ch., Gelfand J., Wolff Sh. //J.A.M.A. — 1993. — Vol. 269. — P. 1829–1835.
6. Fabian T., Groce M., Stewart R. //Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220. — P. 552–563.
7. Heimburger M., Palmalad E. //Clin. Exper. Immunol. — 1996. — Vol. 103. — P. 454–462.

8. Herra C., Keane C., Whelan A. //J. Med. Microbiol. — 1996. — Vol. 44. — P. 135-140.
9. Kumassaka T., Doyle W., Quinlen L., Graham L., Doerschuk C. //Am. J. Pathol. — 1996. — Vol. 148. — P. 1297-1305.
10. Mullen P., Windsor C., Walsh C. //J. Trauma. — 1993. — Vol. 34. — P. 612-621.
11. Rainger G., Fisher A., Sheamann C., Nash G. //Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 1398-1406.
12. Simpson R., Alon R., Kobzik L., Robert C. //Ann. Surg. — 1993. — Vol. 218. — P. 444-454.
13. Walkefield C., Carey P., Foaldis Sh., Monson J. //Arch. Surg. — 1993. — Vol. 128. — P. 390-395.
14. Walkefield C., Carey P., Foaldis Sh., Monson J. //Am. J. Surg. — 1995. — Vol. 170. — P. 277-284.
15. Yong K. //Brit. J. Haematol. — 1996. — Vol. 94. — P. 40-47.

ROLE OF NEUTROPHILS ACTIVATION IN THE DEVELOPMENT OF EARLY COMPLICATIONS AFTER TOTAL JOINT REPLACEMENT

A.V. Balberkin, S.V. Rodionov

In 22 patients who underwent total joint replacement due to bone lesions blood neutrophils (integrine and immunoglobulin receptors) were studied before and after operations. All patients were divided into two groups: patients with favourable postoperative course and patients with prolonged course. In patients with favourable postoperative course the decrease of active neutrophils was observed after operation and that tendency lasted up to the 7-10 day, then that index gradually increased to initial level. On the contrary, in patients with prolonged postoperative course the level of active neutrophils increased on the 1-3 day and repeated increase was noted on the 7-10 day. That increase was accompanied by the increase of exudate volume in endoprosthetic region. Detection of prolonged postoperative course with the increase of active neutrophils gives the base to the use of medicines reducing the accumulation of neutrophils in endoprosthetic region as well as the drugs inhibiting their injuring effect on the surrounding tissues.

© Коллектив авторов, 1998

*С.П. Миронов, А.М. Герасимов,
Л.Н. Фурцева, А.Г. Тихомиров,
Д.О. Васильев, Р.В. Меркурьева*

ЭКСКРЕЦИЯ ОКСИПРОЛИНА И ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ ПРИ РАЗРЫВЕ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

У 17 спортсменов и артистов балета с разрывом ахиллова сухожилия исследовали экскрецию оксипролина и содержание гексуриновых кислот в моче. Установлено значительное увеличение содержания в моче продукта распада коллагена и в отдельных случаях — гликозаминогликанов. Дифференциальной спектрофотометрией показано, что осадок гликозаминогликанов мочи представлен протео-

гликанами. Высказывается предположение, что причиной разрыва ахиллова сухожилия могут быть избыточная механическая нагрузка и/или недостаточность метаболизма соединительной ткани. По мнению авторов, дальнейшее исследование экскреции оксипролина, а также фермент-субстратных систем гликозаминогликанов перспективно для выявления группы риска травматизации.

Априори можно полагать, что разрывы ахиллова сухожилия являются следствием 1) избыточной механической нагрузки на нормальную соединительную ткань сухожилия, 2) обычной механической нагрузки на сухожилие с дисбалансом метаболических процессов в соединительной ткани. Теоретическим обоснованием такого представления может служить выдвинутое ранее положение о наличии в организме человека «метаболического груза» в виде системного мембраноповреждающего эффекта на клеточном и субклеточном уровне [3, 4]. При этом возможно нарушение соотношения синтеза и катаболизма основных биополимеров органического матрикса соединительной ткани — коллагена, гликопротеидов и гликозаминогликанов. В данной работе у пациентов с разрывами ахиллова сухожилия в результате спортивной или балетной травмы исследовано выделение с мочой продуктов распада коллагеновых белков и углеводсодержащих биополимеров.

Материал и методы исследования. Обследовано 17 мужчин (средний возраст 31,5±5,6 года) с травматическими разрывами ахиллова сухожилия, у которых отсутствовали предшествующие локальные заболевания (паратенонит, тендинит) и клинически выраженная системная патология соединительной ткани (коллагенозы, наследственные костно-суставные заболевания, ревматическая патология и т.п.).

Диагноз ставился на основании клинических, компьютерно-томографических и ультразвукографических признаков. Биохимическое исследование проводилось через 5-7 дней после травмы. Суточную мочу для исследования на оксипролин собирали на 3-и сутки содержания пациентов на «безоксипролиновой» диете: из рациона были исключены мясо, рыба, желатин и конфеты; белки обеспечивали за счет молока, творога, яиц и сыра. Для определения общего содержания оксипролина использовали метод G. Bergman и R. Loxley [2, 7] с предварительным кислотным гидролизом мочи [10]. Уровень гликозаминогликанов в моче определяли по гексуриновым кислотам [8] после обработки мочи цетилтриметиламмоний-бромидом [9]. С целью определения молекуляр-