

Лабораторный мониторинг пациентов с гетеротопической оссификацией после эндопротезирования тазобедренного сустава

С.В. Елфимов, Е.Б. Трифонова, Э.Б. Макарова, А.В. Осипенко

Laboratory monitoring of patients with heterotopic ossification after total hip arthroplasty

S.V. Yelfimov, E.B. Trifonova, E.B. Makarova, A.V. Osipenko

ФГУ «УНИИТО им. В. Д. Чаклина Росмедтехнологий», г. Екатеринбург,
(директор – кандидат медицинских наук И.Л. Шлыков)

Проведено обследование 44 пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. В процессе исследования у 16 пациентов выявлена гетеротопическая оссификация, у 28 пациентов патологический процесс отсутствует. В сыворотке крови всех пациентов определяли маркеры ремоделирования костной ткани. Динамика активности информативных маркеров может быть критерием оценки развития гетеротопической оссификации.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, гетеротопическая оссификация, маркеры ремоделирования костной ткани.

44 patients were examined after total hip arthroplasty. The examination revealed heterotopic ossification in 16 patients, the absence of pathological process was observed in 28 patients. The markers of bone tissue remodeling were determined in the blood serum of patients. The dynamics of Informative marker activity could be considered as a criterion of heterotopic ossification development estimation.

Keywords: total hip arthroplasty, heterotopic ossification, markers of bone tissue remodeling.

ВВЕДЕНИЕ

Гетеротопическая оссификация возникает у пациентов после эндопротезирования тазобедренных суставов от 25 % до 87 % случаев [9, 12]. Рентгенонегативная стадия длится в течение 4 недель, а рентгенопозитивная – с 5-6-й недели после вмешательства [10]. Дальнейшее прогрессирование процесса, как известно, может привести к ограничению движений в суставе, что наблюдается при 3-4-й стадии по рентгенологической шкале Brooker [10].

Факторами, предрасполагающими к возникновению оссификации, являются болезнь Бехтерева [2], двусторонний коксартроз [10, 12], травма тазобедренного сустава [1], мужской пол, длительность операции, тип доступа [12, 13].

В патогенезе гетеротопической оссификации (ГО) большую роль играют костные морфогенетические белки (КМБ-2, КМБ-3, КМБ-4, КМБ-6). Они способствуют дифференцировке мезенхимальных клеток в остеобласты и стимулируют пролиферацию клеток [2]. Обнаружены два типа полипотентных стромальных клеток, локализующихся в костном мозге и в параартикулярных тканях, которые после оперативного вмешательства могут дифференцироваться, в том числе и в остеобласты, продуцирующие кост-

ный матрикс, служащий основой для формирования оссификатов [14].

В клиническом плане важна профилактика таких послеоперационных осложнений, как ГО. Известно, что для снижения риска развития ГО в пред- и послеоперационный период назначают нестероидные противовоспалительные препараты [5, 8], либо проводят рентгенотерапию [9]. Однако вопрос предпочтения того или иного метода до сих пор активно обсуждается.

Тем не менее, актуальна оценка риска развития ГО именно на дооперационном этапе. В литературе есть сведения об информативности некоторых биохимических показателей, коррелирующих с развитием эктопических образований. К маркерам гетеротопической остеогенной дифференцировки в сыворотке крови относят щелочную фосфатазу (может увеличиваться до 3,5 раз по сравнению с референсными значениями в период 2-10-й недели после операции) [2, 13], С-реактивный протеин [15], в моче – простагландин (PGE2) [16]. В связи с чем, цель настоящего исследования – провести анализ динамики маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал исследования составили 44 пациента, поступившие на лечение в клинику в период с 2008 по 2009 г. Всем пациентам выполнено тотальное бесцементное эндопротезирование тазобедренных суставов (имплантаты «De Puy», «Biomet»). При операции использовался наружнобоковой доступ. В пред- и послеоперационном периоде профилактические мероприятия (нестероидно-противовоспалительные препараты, рентгенотерапия) не проводились. Срок наблюдения составил от 3 месяцев до года после вмешательства.

Через три месяца после операции выполнялось рентгенологическое исследование сустава в двух стандартных проекциях. У 16 пациентов в этот срок выявлена гетеротопическая оссификация, соответствующая 1 стадии по рентгенологической шкале Brooker. В срок 6 месяцев у 3 пациентов отмечена динамика прогрессирования процесса (2 стадии по Brooker). Однако следует отметить, что ни первая, ни вторая стадии оссификации не имели клинических проявлений. К году после оперативного вмешательства в данной группе прогрессирования процесса не наблюдали. Группу сравнения составили 28 пациентов без оссификации после аналогичной операции.

Группа с ГО: 12 мужчин, 4 женщины. Средний возраст составил 53,5±7,5 года. Распределение по нозологическим формам следующее: двусторонний коксартроз – 10 пациентов, односторонний коксартроз – 5 пациентов, псевдоартроз шейки бедра – 1. В среднем кровопотеря составила 835±367 мл. Длительность операции – 155,5±36,5 мин.

Группа сравнения: 20 мужчин, 8 женщин. Средний возраст – 53,5±9,2 года. Распределение по нозологическим формам следующее: односторонний коксартроз – 12 пациентов, двусторонний коксартроз – 8 пациентов, аваскулярный некроз

головки бедра – 6, псевдоартроз шейки бедра – 1. В среднем кровопотеря составила 560±265 мл. Длительность операции – 125±20 мин.

В группе с оссификацией имеют значение следующие факторы риска: длительность вмешательства и объем операционной кровопотери. Такие факторы риска как пол, двусторонний коксартроз, травма тазобедренного сустава у наших пациентов оказались не значимы, хотя в литературе на них обращают внимание.

В сыворотке крови всех пациентов (до операции, на 7-е и 14-е сутки после нее) определяли маркеры ремоделирования костной ткани: активность термолabileйной щелочной (ЩФтерм) и тартратрезистентной кислой фосфатаз (КФтарт) с расчетом фосфатазного индекса (ФИ = ЩФтерм/КФтарт), концентрацию основного неколлагенового белка – остеокальцина (ОК), концентрацию RANKL и остеопротегерина (OPG), концентрацию ионизированного кальция (Ca²⁺). Также в сыворотке крови определяли активность одного из ключевых антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД). Всем пациентам выполнены стандартные гематологические обследования.

Исследования выполнены на селективном биохимическом анализаторе Express Plus (Bayer), иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 (Medica), ион-селективном анализаторе Easylyte Ca (Medica), гематологическом анализаторе CELL DYN 1700 (Abbott) унифицированными методами с использованием фирменных наборов реагентов, калибраторов и контрольных материалов: Bayer, Quidel, Nordic Bioscience, Medica, Streck Labs [7].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрического Т-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ГО и группы сравнения уже при фоновом обследовании обнаружили досто-

верные отличия некоторых лабораторных показателей (табл.1).

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава

Лабораторный показатель/ срок обследования	Фосфатазный индекс (ФИ)		(RANKL/OPG)×100		Кальций ионизированный, ммоль/л		СОД×100, Ед/л	
	группа с ГО, n=16	группа сравнения, n=28	группа с ГО, n=16	группа сравнения, n=28	группа с ГО, n=16	группа сравнения, n=28	группа с ГО, n=16	группа сравнения, n=28
До операции	19,2±11,9*	6,9±2,6	1,18±1,58*	0,56±0,92	1,18±0,13	1,16±0,07	8,72±4,05*	4,38±2,54
7 сутки	9,4±2,5*	6,4±2,1	1,10±1,52	0,24±0,70	1,12±0,06	1,22±0,08	6,00±4,61	3,34±1,89
14 сутки	18,7±8,2**	8,0±4,4	2,10±2,62	0,53±0,98	1,14±0,17	1,24±0,08	5,02±2,37	4,30±2,68

Примечание: * – p≤0,05 по отношению к группе сравнения; ** – p≤0,05 по отношению к предыдущему сроку исследования

Значение фосфатазного индекса сыворотки крови в 2,8 раз достоверно выше на фоне более высоких значений RANKL/OPG (выше в 2,1 раза, $p \leq 0,05$) и более высокой активности СОД (выше в 2 раза, $p \leq 0,05$). В связи с тем, что ФИ считают интегральным показателем оценки ремоделирования костной ткани [3], можно предположить, что у пациентов с ГО скорость ремоделирования выше, что, возможно, является одной из предпосылок развития патологического процесса, и может быть связана с индивидуальной предрасположенностью к гетеротопической оссификации [5]. С такими данными коррелирует высокое значение индекса RANKL/OPG, возможно, указывающее либо на активацию остеокластогенеза, либо на повышение метаболической функции остеокластов у данной категории пациентов. Информативно анализировать соотношение данных остеотропных цитокинов, поскольку остеопротегерин (OPG) – остеокластингибирующий фактор, «ловушка» для RANKL – конечного регулятора активности, дифференцировки и апоптоза остеокластов. Именно дисбаланс системы RANKL/RANK/OPG способствует нарушениям ремоделирования костной ткани [11], что мы и обнаружили при обследовании пациентов с ГО.

Анализ динамики этих параметров показал, что через неделю после операции при формировании «мягкотканного» оссификата обнаружили снижение фосфатазного индекса сыворотки крови в 2 раза с последующим его ростом до исходного уровня к 14-м суткам наблюдения ($p \leq 0,05$). Кроме того, в этот же период отметили тенденцию роста сывороточной концентрации RANKL в 1,9 раза на фоне незначительного увеличения содержания остеопротегерина ($4,38 \pm 1,26$ нг/мл, $4,97 \pm 1,42$ нг/мл соответственно срокам исследования), что отражено в увеличении индекса RANKL/OPG (табл. 1). В группе сравнения концентрация RANKL в сыворотке крови снижена в 2,7 и в 1,2 раза соответственно на 7-е и 14-е сутки после операции, что соответствует динамике индекса RANKL/OPG. Данные изменения, вероятно, характеризуют активацию

остеокластов у пациентов с ГО. Эти результаты, с одной стороны, коррелируют с данными литературы о стимуляции костеобразования продуктами распада клеток и тканей [4], происходящей при травматизации параартикулярных тканей при эндопротезировании сустава; с другой стороны, возможно, являются компенсаторной реакцией на инициацию оссификации.

Активность СОД до операции у пациентов разных групп достоверно отлична: в группе сравнения она в два раза ниже, чем в группе с ГО (табл. 1). В динамике наблюдения активность одного из основных маркеров антиоксидантной защиты (СОД) снижалась, в то время как в группе сравнения практически не изменялась во все сроки наблюдения. Эти данные свидетельствуют о различном уровне антирадикальной защиты у пациентов разных групп. Известно, что экспрессия гена СОД стимулируется не только медиаторами оксидантного стресса, но и провоспалительными цитокинами [6, 17]. Поэтому более высокие величины СОД при формировании ГО также можно отнести к компенсаторному ответу.

Достоверных отличий сывороточных концентраций остеокальцина и ионизированного кальция между группами не выявлено (см. табл. 1). Однако в группе с ГО концентрация Ca^{2+} несколько ниже, что не исключает его тканевое потребление, о чем свидетельствовали проведенные нами параллельно тканевые исследования мышечных гомогенатов.

Таким образом, анализ динамики лабораторных показателей на дооперационном этапе у пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава выявил информативные лабораторные тесты: фосфатазный индекс (ЩФтерм/КФтарт), индекс RANKL/OPG, активность СОД, свидетельствующие о возможном развитии «мягкотканного» оссификата. Следовательно, при обнаружении изменений данных показателей целесообразно проведение соответствующих профилактических мероприятий как в до- так и в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корж А. А. Гетеротопические травматические оссификации. М., 1963. 270 с.
2. Корж А. А., Дедух Н. В. Гетеротопическая оссификация (взгляд на проблему) // Ортопедия, травматология и протезирование. 2004. № 4. С. 89-93.
3. Использование интегральных показателей в травматологии и ортопедии / Л. С. Кузнецова [и др.] // Клин. лаборатор. диагностика. 2002. № 10. С. 18.
4. Осипенко А. В., Черешнев В. А. Иммунобиологические механизмы регенерации тканей. Екатеринбург : Изд-во УрО РАН, 1997. 130 с.
5. Солдатов Ю. П., Макушин В. Д., Чепелева М. В. Профилактика послеоперационной оссификации тканей локтевого сустава // Гений ортопедии. 2005. № 3. С. 11-14.
6. Титов В. Н., Лисицын Д. М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты // Клин. лаборатор. диагностика. 2005. № 6. С. 3-12.
7. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М. : Лабинформ, 1997. 942 с.
8. Prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty : a prospective randomized study comparing indomethacin and meloxicam / T. Barthel [et al.] // Acta Orthop. Scand. 2002. Vol. 7. P. 3611-3614.
9. The prophylaxis and treatment of heterotopic ossification following lower limb arthroplasty / T. N. Board [et al.] // J. Bone Jt.Surg. 2007. Vol. 4-Br. P. 434-440.

10. Brooker A. F., Bowerman J. W., Robinson R. A. Ectopic ossification following THP : incidence and a method of classification // J. Bone Jt. Surg. 1973. Vol. 55-A. P. 1629-1632.
11. Keams A. E., Khosla S., Kosteniuk P. J. Receptor Activator of Nuclear Factor kappaB Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29, No 2. P. 155-192.
12. Neal B. Effects of heterotopic bone formation on outcome after THP ANZ // J. Surg. 2003. Vol. 73. P. 422-426.
13. Pohl F., Seufert J., Tauscher A. The influence of heterotopic ossification on functional status of hip joint following total hip arthroplasty // Strahlther Onkol. 2005. Vol. 181. P. 33-529.
14. Sell S., Gaissmaier C., Frits J. Different behavior of human osteoblast-like cells isolated from normal and heterotopic bone in vitro // Cal. Tissue Int. 1998. Vol. 62. P. 51-59.
15. Sell S., Schleh T. C-reactive protein as an early indicator of the formation after THP // Arch. Orthop. Traum. Surg. 1999. Vol. 119. P. 205-207.
16. Prostaglandin E₂ measurements : their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients / B. Schurch [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1997. Vol. 78. P. 687-691.
17. Differential regulation of antioxidant enzymes in response to oxidans / S. Shull [et al.] // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266. P. 24398-24403.

Рукопись поступила 31.07.09.

Сведения об авторах:

1. Елфимов Сергей Викторович – младший научный сотрудник отдела ортопедии № 1 ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина Росмедтехнологий», г. Екатеринбург; тел. 260-18-53, e-mail: elf@e343.ru;
2. Трифонова Елена Борисовна – старший научный сотрудник, заведующая клинко-биохимической лаборатории ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина Росмедтехнологий», к.б.н.;
3. Макарова Эмилия Борисовна – старший научный сотрудник клинко-биохимической лаборатории, ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина Росмедтехнологий», к.м.н.;
4. Осипенко Артур Васильевич – заместитель директора по науке ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина Росмедтехнологий», профессор, д.м.н.

Предлагаем вашему вниманию



В. И. Шевцов, В. Д. Макушин, М. П. Тепленький, И. А. Атманский

ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ВЫВИХА БЕДРА

(Новые технологии остеосинтеза модулями аппарата Илизарова)

Курган, 2006 г. – 1000 с.

V. I. Shevtsov, V. D. Makushin, M. P. Tioplenki, I. A. Atmanski

MANAGEMENT OF CONGENITAL HIP DISLOCATION

(New Technologies of Osteosynthesis with the Modules of the Ilizarov Apparatus)

Kurgan, 2006. – 1000 p.

В монографии представлены новые технологии остеосинтеза модулями аппарата Илизарова при реконструкции костей тазобедренного сустава у 475 больных с врожденным вывихом бедра и его последствиями у детей и взрослых. Даны подробные методические указания применения чрескостного остеосинтеза в зависимости от анатомо-функциональных нарушений. Обоснование реконструктивных операций проведено на основе биомеханического моделирования. Описаны причины неудач, осложнений и мероприятия по их предупреждению и лечению. Монография иллюстрирована схемами остеосинтеза, диаграммами, рисунками, фотографиями больных, рентгенограммами, что способствует усвоению представленного материала. Предназначена для широко круга хирургов-ортопедов, артрологов, педиатров, слушателей факультетов квалификации, преподавателей кафедр НИИТО, студентов медицинских ВУЗов.

The book demonstrates new technologies of osteosynthesis with the modules of the Ilizarov apparatus for hip reconstruction in 475 adult and pediatric patients with congenital hip dislocation and its sequelae. Detailed methodological indications for the use of transosseous osteosynthesis according to anatomical and functional disorders are presented. Substantiation for reconstructive surgeries is performed on the basis of biomechanical modeling. Causes of failures, complications as well as measures for their prevention and correction are presented. The book is well illustrated with diagrams of osteosynthesis, figures, tables, patients' photos in order to comprehend the presented material.

It is indicated for a wide community of orthopaedic surgeons, arthrologists, pediatricians, participants of the faculties for advanced training, teachers and lectures of the institutes for orthopaedics and traumatology, students of medical schools.