

DOI: 10.33454/1728-1261-2022-1-13-17
УДК 616.72-089.844-06:616-002-085.276

Теоретические и практические предпосылки варианта иммунокоррекции при лечении пациентов с перипротезной инфекцией

Т. А. Кильметов, И. Ф. Ахтямов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; тел.: +7 9991571807; e-mail: t.kilmetov@gmail.com

Theoretical and practical background of the variant of immunocorrection in the treatment of patients with periprosthetic infection

T. A. Kilmetov, I. F. Akhtyamov

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 49 Butlerova Street, City of Kazan, Russia;
zip code: 420012, phone: +79991571807; e-mail: t.kilmetov@gmail.com

В статье представляется результат лечения 76 пациентов с инфекционными осложнениями после эндопротезирования крупных суставов. При лечении использовали двухэтапный вариант ревизионного эндопротезирования, где в качестве промежуточного этапа устанавливался спейсер из костного цемента, изготовленный интраоперационно. Всем пациентам выполнялся анализ иммунологического статуса. Согласно анализу данных, выявлены основные направления иммунокоррекции, благодаря которым удалось улучшить результаты лечения.

Авторы статьи проводят анализ иммунного статуса пациентов с парапротезной инфекцией.

Ключевые слова: эндопротезирование, парапротезная инфекция, иммунный статус, иммуностимулирующая терапия.

The article presents the result of treatment of 76 patients with infectious complications after arthroplasty of large joints. In the treatment, a two-stage version of revision arthroplasty was used, where a bone cement spacer made intraoperatively was installed as an intermediate stage. All patients underwent an analysis of the immunological status. According to the analysis of the data, the main directions of immunocorrection were identified, thanks to which it was possible to improve the results of treatment. The authors of the article analyze the immune status of patients with paraprosthesis infection.

Key words: endoprosthesis replacement, paraprosthesis infection, immune status, immunostimulating therapy.

Глубокая инфекция области имплантата представляет собой опасное осложнение, является значимой проблемой для конкретного пациента и специальности в целом [1]. Этиопатогенез его обусловлен проникновением инфекционного агента непосредственно во время хирургического вмешательства, контаминации раны в раннем послеоперационном периоде, гематогенном заносе из отдаленных очагов хронической инфекции в организме или реактивацией «дремлющей» инфекции в оперированном суставе. Проблемными моментами являются как трудности ранней диагностики, так и отсутствие стандартов лечения подобных осложнений [7, 16]. Установить диагноз возможно лишь при физикальном обследовании с оценкой данных дополнительных методов исследований.

Развитие инфекционного процесса во многом обусловлено иммунологическим

статусом пациента [13]. Установлено, что дефекты иммунной системы тесно связаны с другими патогенетическими звеньями заболевания и методами его лечения, в частности, с эндогенной интоксикацией, операционным стрессом и используемым методом борьбы с инфекцией [8, 15].

При нормально функционирующих механизмах иммунной системы в организме сохраняется функциональное равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами [17]. При неблагоприятном развитии заболевания, возникает неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов, которая приводит к избыточной продукции агрессивных радикалов и молекул, развитию массивных повреждений клеток и тканей организма [18]. Бесконтрольное выделение цитокинов способствует тому, что они из факторов иммунной защиты превращаются в фактор агрессии [9].

Известно выраженное супрессивное воздействие на иммунную систему большинства антибиотиков, что связывают с непосредственной диффузией их в иммунокомпетентные клетки или влиянием через центральные, периферические и молекулярные звенья системы иммунологического гомеостаза. Действие антибиотика на иммунную систему зависит от вида и количества препарата. На этом основан метод индивидуального иммунологического подбора антибиотика [11]. Немаловажным фактором является вариант применения препарата в виде системной или локальной терапии. Появление значительного количества возбудителей, резистентных к антибиотикам, вынуждает использовать высокие дозировки, комбинации препаратов, что может усилить негативное их воздействие на иммунную систему [2]. В этой связи поиски оптимума медикаментозного воздействия на патологический очаг инфекции и защитную реакцию организма в целом актуален и крайне востребован.

Цель исследования. Обосновать варианты иммунокоррекции у пациентов с глубокой перипротезной инфекцией.

Материалы и методы. На базе Республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан в период с 2016 по 2020 год наблюдались 57 пациентов с инфекционными осложнениями после одностороннего первичного эндопротезирования тазобедренного и 19 – коленного суставов. В 37 случаях были оперированы мужчины и в 39 – женщины, а средний возраст составил 60,5 лет.

У наблюдаемых пациентов изучен анамнез и общеклинические показатели. Обследование и все лечебные мероприятия осуществляли с согласия самих пациентов с соблюдением принятых этических норм.

Коморбидный фон отличался разнообразием, причем из сопутствующей патологии необходимо выделить наличие сахарного диабета – 17,9 %, ожирения – 23 % и ревматоидного артрита – 2 %.

Длительность течения инфекционно-воспалительного процесса до проводимого нами лечения составила от 6 до 12 мес. У большинства (43 пациента или 61 %) инфекционный процесс длился более 6 месяцев.

Дополнительные исследования включали лабораторную оценку периферической крови (гематология и биохимия) и мочи, бактериологический посев отделяемого с определением чувствительности к антибиотикам, электрокардиографию, рентгенологические и ультразвуковые исследования, изучались показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Наряду с этим проводилось иммунологическое

исследование, которое включало определение фенотипа лимфоцитов, двухцветное маркирование лимфоцитов проводили в цельной крови в прямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами фирмы «Becton Dickinson» (США). В работе был использован набор моноклональных антител IMK Plus «BD, USA» (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16/56, CD19, CD25+, CD HLA-DR). NK-клетки определяли по экспрессии CD16 и CD56 антигенов. Проводилось изучение степени активации Т-лимфоцитов по уровню экспрессии маркера HLA-DR. Учет реакции иммунофлуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре «FACSCalibur» (Becton Dickinson, США) в программе SimulSET.

Всем пациентам в качестве тактики лечения был проведен двухэтапный вариант ревизионного эндопротезирования с промежуточной установкой цементного спейсера интраоперационно изготовленного по авторским разработкам. В основе конструкций спейсеров как для тазобедренного и коленного суставов лежит концепция увеличения площади отдачи костным цементом антибиотика для повышения эффективности локального воздействия на патогенную флору. Локальная антибиотикотерапия на послеоперационном этапе сочеталась с системной.

Результаты

Иммунокоррекция была приоритетным направлением в исследовании, поскольку шло формирование концепции мультимодального воздействия на организм пациента с перипротезной инфекцией. При анализе структуры популяций и субпопуляций лимфоцитов показатели основных фенотипов были в рамках нормальных количественных значений. Особенностью иммунограмм пациентов с перипротезными осложнениями был комплекс показателей, свидетельствующий о нарушениях противоинфекционной резистентности: сниженное содержание нейтрофилов в периферической крови, недостаточный ответ на активационные сигналы в НСТ- и BURST-тестах, пониженное абсолютное содержание Т-клеток, значительное снижение Т-хелперов, В-лимфоцитов и естественных киллеров; отмечалось повышенное содержание в сыворотке крови IgA и снижение IgM. Уровень IgG имел нормальное значение.

Пациенты имели признаки вторичной индуцированной иммунной недостаточности в предоперационном периоде, которые усилились в течение первой недели после ревизионного эндопротезирования. Иммунограмма указывала на ведущие признаки дефицита: относительную лимфопению, снижение иммунорегуляторного индекса и уровня IgG. В по-

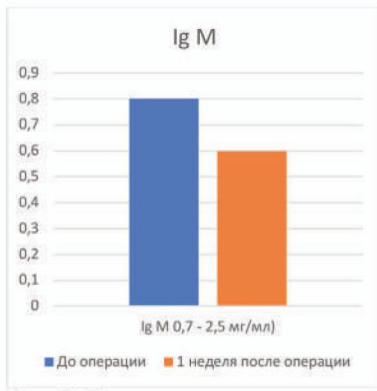


Рис. 1. Динамика изменений показателей IgM

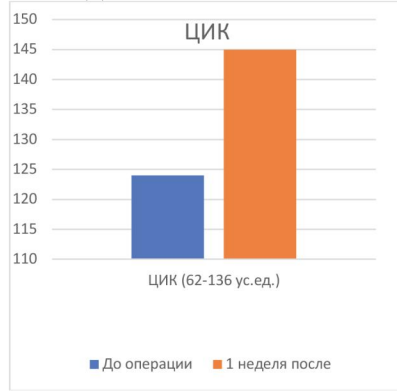


Рис. 2. Динамика изменений уровня ЦИК

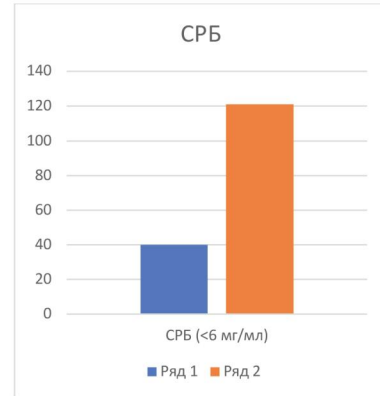


Рис. 3. Динамика изменений уровня СРБ

слеоперационном периоде стабильно низкими остались показатели иммунограммы у пожилых пациентов, имеющих очаги хронической инфекции.

Анализ полученных данных позволил сформулировать следующие варианты иммунокоррекции статуса пациентов при гнойно-воспалительных парапротезных процессах:

1. Сниженное содержание IgM в сыворотке крови в предоперационном периоде является показанием к проведению заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), содержащими этот класс белков, в режиме насыщения. Всего 14 пациентов получили заместительную терапию антистафилококковым гаммаглобулином или пентаглобином.

2. Значительные нарушения фагоцитоза при низком уровне В-клеток в сочетании с нейтропенией являются показанием к применению глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), повышающего функциональную активность клеток. Имеем 26 наблюдений.

3. Тенденция к восстановлению основных иммунологических параметров на любом этапе лечения может быть поддержана азоксимербромидом, поскольку диапазон его иммуностропного действия чрезвычайно широк: усиление фагоцитоза и активности естественных

киллеров, активация В- и Т-клеток, стимуляция синтеза антител. Вариант использован в системе лечения 38 пациентов.

Развитие перипротезного гнойно-воспалительного процесса сопровождалось динамикой ряда показателей: дальнейшим снижением уровня IgM (рис. 1), повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов (рис. 2) и содержания СРБ в сыворотке крови (рис. 3). Также отмечалось падение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение эффективности «кислородного взрыва», низкое значение фагоцитарного числа (рис. 4). Наблюдалось смещение в структуре субпопуляций лимфоцитов со значительным уменьшением содержания в периферической крови Т-хелперов и В-клеток (рис. 5).

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют о том, что обширная оперативная травма, наличие массивного инородного тела, длительная иммобилизация и многокомпонентная лекарственная терапия способны вызвать избыточное напряжение механизмов иммунного ответа, создавая условия для супрессии одних и активации других [14]. Компенсаторные реакции в этот период реализуются ещё не в полной мере, что приводит к развитию

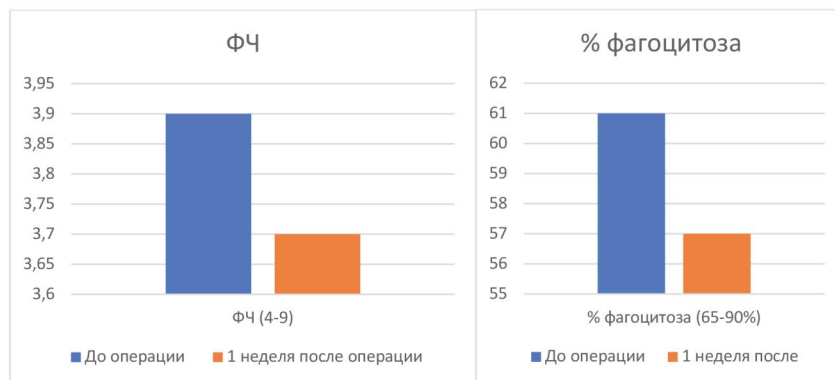


Рис. 4. Динамика изменений фагоцитарной активности нейтрофилов

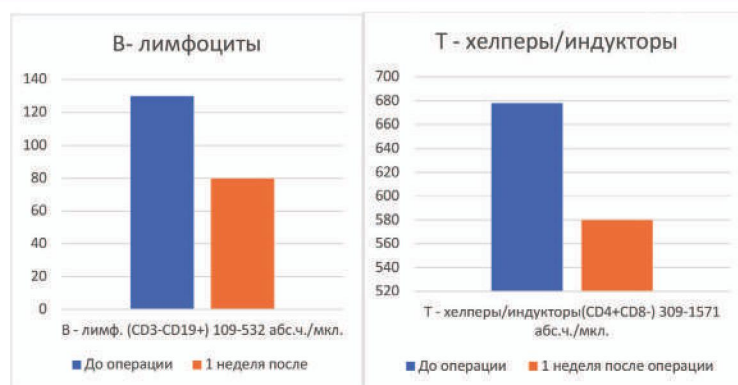


Рис. 5. Динамика изменений в клеточном звене иммунной системы

транзиторной иммунной недостаточности. Гнойно-воспалительный процесс в послеоперационном периоде формировался на фоне значительно выраженной недостаточности гуморального иммунитета, которая в последующем была оценена как транзиторная. В то же время наиболее значимыми в патогенезе инфекционно-воспалительного осложнения были, несомненно, нарушения фагоцитоза.

Особенности преморбидного состояния пациентов позволили выделить четыре предполагаемых фактора иммуносупрессии и, соответственно, рассмотреть разные варианты возникновения транзиторного иммунодефицита, который по своему характеру был вторичным, индуцированным. Он инициировался определенными функциональными нарушениями в разных звеньях иммунного ответа, что повлияло на тяжесть течения воспалительного процесса. Оперативное вмешательство, стресс, кровопотеря и лекарственная терапия являются важными факторами, усиливающими супрессию антибактериального иммунного ответа.

Рассматриваемое осложнение представляет собой частный случай имплантат-ассоциированной инфекции и вне зависимости от путей проникновения возбудителя, времени развития и выраженности клинических проявлений является специфической для эндопротезирования [10]. У пациентов с первично возникшей парапротезной инфекцией чаще всего мы не наблюдаем острого воспалительного процесса, об этом можно говорить, если инфекция возникает в ранний послеоперационный период. Локальный ответ включает вазодилатацию, агрегацию тромбоцитов, нейтрофильный хемотаксис, высвобождение лизосомальных ферментов. Системный ответ сопровождается температурной реакцией, лейкоцитозом, изменениями в печеночном синтезе и концентрации в плазме отдельных белков.

У значительной части пациентов имеется гуморальное, клеточное или сочетанное им-

мунодефицитное состояние, и в этом случае, как правило, развивается гипергический тип воспалительной реакции. Основные изменения иммунной системы заключаются в снижении клеточного и гуморального иммунного ответа на чужеродные антигены, в увеличении частоты и выраженности аутоиммунных реакций, уменьшении способности к иммунологической толерантности и склонности к развитию лимфопролиферативных заболеваний [3].

Показано, что при данном типе инфекции наблюдается снижение в крови концентрации IgM, т. е. снижен первичный гуморальный ответ. Содержание IgG и IgA имеет тенденцию к увеличению. Дисбаланс иммуноглобулинов приводит к снижению эффективности противомикробной защиты, вследствие чего повышается восприимчивость к инфекциям [12]. Нарушение нормального баланса между Т-хелперами 1 и 2 типа (Tx1/Tx2) с последующим дисбалансом цитокинов, ими продуцируемых, приводит к неадекватному развитию клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

В большинстве случаев число миелоидных клеток (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов) не меняется, тогда как их функциональная активность страдает: ослабевают эффективность фагоцитоза (за счёт понижения генерации активных форм кислорода), цитотоксическая и антигенпрезентирующая функции [5]. По данным Т.И. Виткина и О.Ю. Кытикова (2006) фагоцитарная активность нейтрофилов исходно снижена по отношению к норме на 8,6 %, показатель фагоцитарного резерва при поступлении снижен на 16 % ($p < 0,01$), завершённость фагоцитоза исходно снижена на 37 % по отношению к норме. Низкий показатель фагоцитарного числа сочетается со сниженным суммарным процентом завершающих стадий фагоцитоза, что говорит об истощении резервных кислородозависимых механизмов бактерицидности нейтрофильных гранулоцитов вначале гнойно-воспалительного процесса,

недостаточном киллинге и расщеплении антигена [4]. Воспаление приобретает длительное вялотекущее хроническое течение, если не полностью удалён антиген, или иммунная система не распознаёт собственные белки, а также при нарушении секреции противовоспалительных цитокинов. В этом случае воспаление имеет склонность к распространению и массивному повреждению тканей, что усугубляет тяжесть клинических проявлений и способствует развитию более тяжёлых осложнений. Нарушение нормального функционирования иммунной системы определяет более тяжёлое, затяжное течение любых заболеваний, снижает эффективность стандартной и адекватной традиционной терапии [6].

Выводы

Для успешного лечения парапротезной инфекции необходим комплекс мероприятий, а именно:

- оперативное лечение перипротезной инфекции в один или два этапа с полным удалением всех компонентов эндопротеза;
- системная антибиотикотерапия должна сочетаться с локальным воздействием на очаг воспаления;
- необходимая иммунокоррекция обусловлена статусом пациента, что предопределяет выбор варианта в каждом конкретном случае и значительно снижает риски повторного осложнения.

Список литературы

1. Ахтямов, И. Ф. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава / И. Ф. Ахтямов, И. И. Кузьмин. – Казань : Центр оперативной печати, 2006. – 328 с.
2. Важность выполнения алгоритма диагностики поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Г. А. Куковенко, П. М. Елизаров, С. С. Алексеев и др. // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 75–87.
3. Влияние стафилококков на продукцию цитокинов нейтрофилами периферической крови человека / А. В. Зурочка, В. А. Зурочка, Е. Б. Зуева, и др. // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10 (19), № 1. – С. 73–80.
4. Зазирный, И. М. Лечение больных с инфекцией эндопротезированных коленных суставов : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы в травматологии и ортопедии» / И. М. Зазирный // Травматология и ортопедия. – 2010. – № 2. – С. 188–189.
5. Карбышева, С. Б. D-лактат – маркер бактериального воспаления нативных и протезированных суставов / С. Б. Карбышева, А. Г. Григоричева, И. В. Жильцов и др. – doi 10.21823/2311-2905-2017-23-2-6-14 // Травматология и ортопедия России. – 2017. – № 23 (2). – С. 6–14.
6. Кильметов, Т. А. Инфекционные осложнения после эндопротезирования крупных суставов / Т. А. Кильметов, С. А. Лапина, С. А. Ардашев // Практ. медицина. – 2015. – Т. 1 (89), № 1. – С. 76–78.
7. Классификация и алгоритм диагностики перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Т. Винклер, А. Трампуз, Н. Ренц и др. // Травматология и ортопедия России. – 2016. Ортопедия России. – 2016. – № 1. – С. 33–45.
8. Кузьмин, И. И. Патогенетические особенности инфекционного процесса в травматологии и ортопедии / И. И. Кузьмин // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2000. – № 4. – С. 67–71.
9. Медуницын, Н. В. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней / Н. В. Медуницын, В. П. Покровский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 525 с.
10. Морозов, С. Ю. Иммунокоррекция и принципы ее применения // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 242–244.
11. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С. А. Божкова, А. Р. Касимова, Р. М. Тихилов и др. – doi 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31 // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 20–31.
12. Оценка иммунного статуса человека. Иммунокоррекция / Е. Г. Кирдей, Т. С. Белохвостикова, Е. Ю. Беломестнова и др. – Иркутск, 1993. – 18 с.
13. Сергеев, А. Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Триада-X, 2001. – 472 с.
14. Щербина, А. Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии / А. Ю. Щербина. – doi 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58 // Рос. журн. дет. онкологии и гематологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 52–58.
15. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection / V. Janz, G. I. Wassilew, O. Hasart et al. // Intern. Orthopaedics. – 2013. – № 37 (5). – P. 931–936.
16. Tentino, J. R. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – № 36 (9): May 1. – P. 1157–1161.
17. Trampuz, A. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis / A. Trampuz, W. Zimmerli. – doi 10.1007/s11908-008-0064-1 // Current Infectious Disease Reports. – 2008. – № 10 (5). – 394–403.
18. Validation of synovial aspiration in girdlestone hips for detection of infection persistence in patients undergoing 2-stage revision total hip arthroplasty / V. Janz, B. Bartek, G. I. Wassilew et al. – doi 10.1016/j.arth.2015.09.053 // The J. of arthroplasty. – 2016. – № 31 (3). – P. 684–687.