

## РЕАКЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ, ЛЕГКИХ, ПЕЧЕНИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО ЦЕМЕНТА В БЕДРЕННУЮ КОСТЬ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зайдман А.М.<sup>1</sup>, Жуков Д.В.<sup>2</sup>, Прохоренко В.М.<sup>1,2</sup>, Устикова Н.В.<sup>2</sup>, Жукова В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л.Цивьяна» Минздрава России (630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17), e-mail: zhukdv@ngs.ru

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск (630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52)

Костный цемент токсичен для живых клеток организма за счет входящего в его состав мономера метилметакрилата. Остаются нерешенными вопросы степени повреждения костной ткани, реакции иммунной системы, легких и печени при имплантации цемента. Цель исследования: изучить изменения костной ткани, легких, печени и лимфатических узлов при имплантации костного цемента в бедренную кость в эксперименте. Материал и методы исследования. Объектом исследования служили 50 крыс линии Вистар (самцы). На наружной поверхности бедра осуществлялся доступ к диафизу бедренной кости. В перфорационное отверстие внутрикостно вводился метилметакрилат в дозе 0,1 мл. Фрезевое отверстие пломбировалось костным цементом. Контрольной группе животных выполнялась перфорация диафиза бедренной кости без цементной пломбировки. Животные выводились из эксперимента через 1 час и на 1, 3, 7, 30 сутки. Результаты. Токсическая альтерация костной ткани распространяется за пределы имплантации костного цемента с тромбозом сосудов, наиболее выраженными на 3 и 7 сутки эксперимента. Нарушение транспортной функции лимфатических узлов, преобладание гуморальной иммунной реакции способствуют хронизации воспаления в поврежденном органе и замедляют регенерацию кости.

Ключевые слова: альтерация, тромбоз, мономер метилметакрилата, костный цемент, синдром имплантации, лимфатические узлы.

## A RESPONSE OF THE BONE TISSUE, LUNG, LIVER, AND LYMPH NODES TO BONE CEMENT IMPLANTATION INTO THE FEMUR BONE IN RATS

Zaydman A.M.<sup>1</sup>, Zhukov D.V.<sup>2</sup>, Prokhorenko V.M.<sup>1,2</sup>, Ustikova N.V.<sup>2</sup>, Zhukova V.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia, Frunze Str., 17, 630091, Novosibirsk, Russia, e-mail: zhukdv@ngs.ru

<sup>2</sup> Department of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk State Medical University, Krasny Prospekt Str., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Bone cement containing a methyl methacrylate monomer is toxic to living cells of the body. Issues of the extent of bone damage and the response of the immune system, lung, and liver due to cement implantation remain still open. Objective. The study objective was to explore alterations of the bone tissue, lung, liver, and lymph nodes associated with implantation of bone cement into the femur bone in experiment. Material and methods. The study was conducted in 50 Wistar rats (males). The femoral shaft was reached through an approach on the external surface of the hip. Methyl methacrylate at the dose of 0.1 mL was intraosseously administered into a burr hole. The burr hole was sealed with bone cement. A control group of animals underwent perforation of the femoral shaft without sealing by cement. The animals were removed from the experiment after 1 hour and on day 1, 3, 7, and 30. Results. Toxic alteration of the bone tissue extends beyond the boundaries of bone cement implantation by means of vessel thrombosis, which is the most pronounced on day 3 and 7 of the experiment. Distortion of the transport function of lymph nodes and predominance of the humoral immune response contribute to the chronicity of inflammation in a damaged organ and retard bone regeneration.

Keywords: alteration, thrombosis, methyl methacrylate monomer, bone cement, implantation syndrome, lymph nodes.

Эндопротезирование суставов является одной из наиболее динамично развивающихся областей хирургии. В настоящее время в мире ежегодно устанавливается свыше 100 тысяч искусственных суставов с использованием в качестве связующего материала ортопедического костного цемента для стабильной фиксации его компонентов [2, 3].

Существует множество различных видов костного цемента, выпускаемого под фирменными названиями "Palacos-R", "Sulfix-6", "Zimmer", "CMV-BoneCement", "Allfix, Simplex". Все выше перечисленные костные цементы имеют аналогичную базисную формулу мономера и полимера. При смешивании мономера, находящегося в жидком состоянии, и порошка полимера, происходит полимеризация мономера с образованием твердого полимерного материала. Мономер метилметакрилата токсичен для живых клеток организма, а экзотермические реакции могут привести не только к некрозу кости, но и к ускоренному проникновению мономера в сосудистое русло [6, 7]. Основными осложнениями при постановке эндопротеза на цемент "синдром имплантации" проявляющийся: тромбозами, тромбозами легочных артерий, нарушениями сердечного ритма, цереброваскулярными нарушениями [1, 4, 5, 6]. Однако, публикации по данной проблеме немногочисленны и противоречивы.

**Цель исследования:** изучить изменения костной ткани, легких, печени и лимфатических узлов при имплантации костного цемента в бедренную кость в эксперименте.

**Объектом исследования** служили 50 крыс линии Вистар (самцы). На наружной поверхности бедра осуществлялся доступ к диафизу бедренной кости. Выполнялась перфорация одного кортикального слоя, внутрикостно вводился метилметакрилат в дозе 0,1 мл. Фрезевое отверстие пломбировалось костным цементом. Контрольной группе животных выполнялась только перфорация одного кортикального слоя диафиза бедренной кости. Животные выводились из эксперимента через 1 час, через 1, 3, 7, 30 суток. Образцы тканей для гистологического исследования проводились по стандартной методике, окрашивались гематоксилином и эозином. С помощью стандартной сетки из 25 точек (площадь 4,9 x 10 мкм<sup>2</sup>) и при увеличении микроскопа «AxiostarZeiss» x100, x200 определялась объемная плотность альтерации костной ткани (дистрофия, некроз), некроз эндотелия, плотность воспалительных инфильтратов в легком. Фрагментация и гемолиз эритроцитов в сосудах, тромбоз в костной ткани и легком оценивались в баллах. Для определения функционального типа лимфатического узла, его иммунной реакции определялись корково-мозговой индекс, коэффициент отношения лимфатических узелков со светлыми центрами (Л2) и без них (Л1), относительная площадь тимус-зависимых и тимус-независимых зон.

### **Результаты исследования**

**Костная ткань.** При введении метилметакрилата сумма деструктивных изменений костной ткани превышала показатели в контрольной группе при всех сроках эксперимента с наибольшей объемной плотностью некрозов через 3 и 7 суток (рис.1). Фрагментация и гемолиз эритроцитов, тромбоз сосудов наблюдались через 1 и 7 суток. Регенерация костной ткани отсутствовала до конца эксперимента.

**Легкие.** В контроле через 1 час после операции легкие неравномерно полнокровны, наблюдаются единичные точечные кровоизлияния под висцеральной плеврой, повсеместно венозный застой (*макроскопические изменения*).

На 1-3-и сутки эксперимента – легкие неравномерно полнокровны, увеличивается число точечных кровоизлияний на плевре, умеренный отек. К концу 7-х суток – легкие неравномерной плотности, с мелкими, местами сливающимися кровоизлияниями под висцеральной плеврой.

К 30-м суткам – легкие неравномерно полнокровны, наблюдается умеренный отек, кровоизлияния отсутствуют. При *гистологическом исследовании*: в легких через 1 час – гемолиз и деформация эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла, некроз эндотелиальных клеток и единичные мелкие тромбы и кровоизлияния.

На 1-е сутки нарастающий венозный застой, кровоизлияния, стаз и мелкие тромбы в сосудах, гемолиз эритроцитов и некроз эндотелия во всех полях зрения (рис. 2). На 3-е сутки сохраняются расстройства кровообращения. Гемолиз эритроцитов и некроз эндотелиоцитов определяются не во всех полях зрения, но в каждом третьем поле зрения микроскопа имеется перибронхиальная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация.

К концу 7-х суток – умеренный венозный застой, отек, умеренный стаз эритроцитов в сосудах, определяются гиалиновые тромбы в единичных сосудах, но значительное расширение площади лимфоидных инфильтратов с формированием 1-3 аттенуированных фолликулов.

На 30-е сутки снижается отек, нет деформированных эритроцитов, гемолиза и тромбов в мелких сосудах, исчезает периваскулярная, но остается перибронхиальная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация с единичными лимфоидными фолликулами (рис.3).

Динамика изменений в лимфатическом узле легкого: через 1 час эксперимента уменьшение площади лимфатического узла на 10%. На 3-и сутки увеличивается площадь лимфатического узла на 30% с увеличением отношения ЛУ2/ЛУ1 на 15%, свидетельствующих об активной антигенной стимуляции. К концу эксперимента показатели наибольшие: отношение ЛУ2/ЛУ1 –  $5,11 \pm 0,02$ , что свидетельствует о присоединении иммунного компонента воспаления в легком и его хронизации.

Динамика гистологических изменений в печени: в *контрольной группе* отмечается острое венозное полнокровие в центре долек, умеренно выраженный отек, гидropическая дистрофия единичных клеток на периферии долек печени. Процент альтерации гепатоцитов в дольке составляет  $2,3 \pm 0,77$ .

В эксперименте: через 1 час после операции: балочное строение печени сохранено, имеется стаз в центральных венах и умеренный отек. Количество дистрофически измененных с бледными ядрами гепатоцитов в центре и на периферии долики приблизительно равно и не превышает  $6,15 \pm 1,43\%$ .

К концу 1-х суток в центральных венах и межбалочных капиллярах сохраняется стаз, незначительно нарастает альтерация – до некроза единичных гепатоцитов.

Процент поврежденных клеток в центре и на периферии долики увеличивается до 11,5%.

Через неделю эксперимента в печени нарастает белковая и жировая дистрофия гепатоцитов – появляются просветления, типа «песочных часов». Альтерация гепатоцитов на периферии долики снижается до  $16,24 \pm 1,05\%$ , что свидетельствует об уменьшении токсического повреждения гепатоцитов.

На 30-е сутки в печени наблюдается стаз, гидропическая дистрофия вплоть до баллонной. В отдельных гепатоцитах в центре долек слабый стаз в портальных трактах. На месте погибших гепатоцитов определяются диссеминированные мелкие очаги из лимфоцитов, макрофагов. Процент альтерации в центральной и периферической части долики не превышает соответственно  $6 \pm 0,5\%$  –  $9 \pm 0,75\%$  и становится ниже, чем в 1-е сутки.

Таким образом, на 3-и сутки эксперимента определяется токсическое повреждение гепатоцитов с максимальным нарастанием повреждения печени на 7-е сутки. К 30 суткам эксперимента по гистологическим и морфометрическим данным не определяется токсического повреждения печени, однако имеются очаги продуктивного гепатита.

Синхронно с регионарными лимфатическими узлами легких идет активная реакция регионарных лимфатических узлов печени, но начиная с 3-х суток эксперимента: ЛУ2 / ЛУ1 – повышается на 15%, на 7-е сутки – на 23%, на 30-е сутки – превышает контрольные показатели на 10%, что связано с сохраняющимся продуктивным воспалением на месте очагов токсического гепатита.

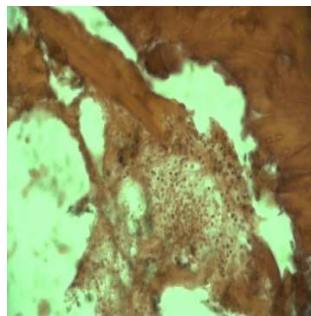
### **Обсуждение**

Результаты исследований показали, что имеется сопряженная реакция легких, печени и иммунных органов – лимфатических узлов на токсическое повреждение мономером метилметакрилата. В легких через час после введения метилметакрилата первично повреждаются сосуды микроциркуляторного русла с максимальной выраженностью к концу первых суток, что может привести к массивным кровоизлияниям в легких, способствует тромбозу и объясняет интраоперационную летальность больных. Некроз эндотелиоцитов, гемолиз эритроцитов менее выражен на 3-и сутки, но появляются периваскулярные и перибронхиальные лимфоидные инфильтраты, которые особенно проявляются на 7-е сутки

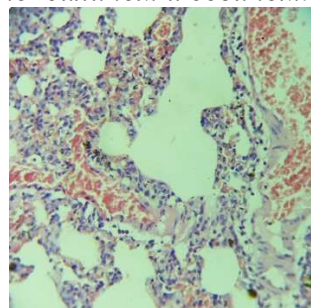
эксперимента, а появление лимфоидных узелков указывает на присоединившийся иммунный компонент воспаления. На 30-е сутки заканчивается токсическое повреждающее действие мономера метилметатриксата, на что указывает отсутствие периваскулярных инфильтратов, деформации и гемолиза эритроцитов в сосудах, но сохраняется, хотя и менее выраженный, иммунный компонент воспаления, что необходимо учитывать при профилактике легочных осложнений. Токсическое повреждение гепатоцитов определяется на 3-и сутки эксперимента, максимальное повреждение печени выявлено на 7-е сутки. К 30 суткам – по гистологическим и морфометрическим данным токсическое повреждение печени не выражено, однако имеются очаги продуктивного гепатита.

Морфология активной антигенной стимуляции в регионарных лимфатических узлах в конце эксперимента отражает присоединение иммунного компонента воспаления и представляет угрозу его хронизации в поврежденных органах.

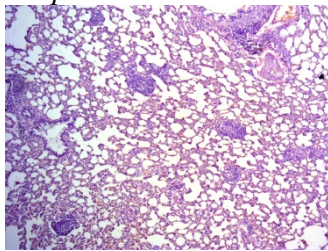
В легких максимальные показатели объемной плотности некроза эндотелия отмечены через 1 и 7 суток. Деструкция эпителия, фрагментация эритроцитов и тромбоз сосудов были максимальными через 7 суток. Воспалительные инфильтраты с лимфоидными узелками сохранялись до конца эксперимента. Бедренный лимфатический узел перестраивался из фрагментированного в компактный тип с 3-х по 7-е сутки. Наибольшая антигенная стимуляция отмечена через 1 и 7 суток; резкое снижение относительной площади тимус-зависимой зоны – с 7 суток до окончания эксперимента. Синхронно изменялись и аналогичные показатели в лимфатическом узле корня легкого.



*Рис. 1. Через 1 сутки костная ткань, соприкасающаяся с цементом, некротизирована и фрагментирована, костный мозг представлен некротическими тканями. Окраска гематоксилином и эозином. X200*



*Рис. 2. В легких отек, стаз деформация эритроцитов в сосудах, деструкция эндотелия (12 час. эксперимента). Окраска гематоксилином и эозином. X200*



*Рис. 3. 30-е сутки эксперимента. Перибронхиальные, периваскулярные воспалительные инфильтраты, формирование гранулем. Окраска гематоксилином и эозином. X100*

### **Заключение**

Таким образом, токсическое повреждение сосудов исследуемых органов может быть источником тромбоэмболии, прогрессирующего тромбоза в легком через 1 и на 7 сутки. Повреждение печени выражено на 1-е сутки с усилением к концу первой недели. Нарушение транспортной и иммунной функций лимфатических узлов является фактором хронизации воспаления в органах. Мономер метилметакрилата резко замедляет регенерацию кости

### **Список литературы**

1. Габа Д., Фиш К., Хауард С. Критические случаи в анестезиологии: Пер. с англ. - М. : Медицина, 2000. - 440 с.
2. Корнилов Н. В., Карпов В. И., Кондратьев В. М. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава с применением костного цемента "Полакрис" // Ортопедия и травматология. - 1996. - №6.- С.12-14.
3. Кузьменко В.В., Фокин В.А. Эндопротезирование тазобедренного сустава, современное состояние и перспективы развития метода // Ортопедия и травматология - 1991. - №10. - С.74-78.
4. Almaraghy A.W. The role of methylmethacrylate monomer in formation and hemodynamic outcome of pulmonary fat emboli // J. Bone Joint Surg. - 1999. - V.81. - P.156-161.
5. Clarke M. T. Cement as risk factor for deep-vein thrombosis //J. Bone Joint Surg. Br. - 1998.- V.80.-P. 611-613.
6. Charly J. Acril cement in orthopedic surgery.- Baltimore: The Williams &Willkins Co., 1970.
7. Fallon K.M., Fuller J.G. Fatembolization and fatal cardiac arrest during hip arthroplasty with methylmetacrilate // Can. J. Anaesth. - 2001.-V.48.- P. 626-629.

**Рецензенты:**

Бауэр И.В., д.м.н., зав. отделением травматологии и ортопедии Новосибирской государственной областной клинической больницы, г. Новосибирск;

Павлов В.В., д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндопротезирования тазобедренного сустава и осложнений ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Новосибирск.