I.lékařská fakulta

Univerzita Karlova, Praha

ZÁNĚTLIVÁ ODPOVĚĎ ORGANIZMU U PACIENTŮ PO OPERACI PROXIMÁLNÍHO FEMORU

Dizertační práce

autor:

MUDr. Martin Sedlář

1. chirurgická klinika I.LF UK a VFN Praha

školitel:

prof. MUDr. Miroslav Zeman , Dr.Sc.

školitel konzultant:

prof.MUDr. Mojmír Kasalický, CSc

Praha 2009

Datum tisku: 19.10.2009

oponenti

prof. MUDr. Josef Stingl ,CSc
doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc, MBA
as. MUDr. Tomáš Stopka, PhD

Poděkování:

Prof. MUDr. Zdeňku Krškovi, CSc., přednostovi I. chirurgické kliniky za impulz k napsání práce, vytvoření podmínek a cenné rady.

Prof. MUDr. Alešovi Linhartovi, Dr.Sc. za neocenitelné metodické vedení.

Prof. MUDr. Janu Kvasničkovi, Dr.Sc. rovněž za metodické vedení a zpracování laboratorní analýzy

Staniční sestře Heleně Zelenkové za obětavou pomoc při sběru dat a všem spolupracovníkům, kteří se přímo podíleli na vyšetřování a léčbě pacientů.

Obsah

I. CÍL PRÁCE: 6

II. HISTORICKÝ PŘEHLED 7

III. SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY 11

1. Etiologie zlomenin horního konce stehenní kosti: 11

2. Rozdělení zlomenin proximálního femoru 12

2. 1 Zlomeniny hlavice stehenní kosti /Pipkinovy zlomeniny I-IV/ 12

2.2 Zlomeniny krčku femoru 12

2.3 Zlomeniny trochanterické 12

3. Strategie léčby: 12

4. Endokrinologie traumatu 14

IV. MATERIÁL A METODA 18

1. Materiál a metodika prvého souboru 18

1.1 Úvod 18

1.2 Materiál a metodika 19

1.3 Použitý materiál 19

1.4 Laboratorní metody 20

2. Metodika statistické analýzy 20

3. Výsledky prvého souboru 22

3.1 Krevní převody, volumresuscitace, změny hladin hemoglobinu 23

3.2 THR, FBG a D-DIMERY 25

3.3 WBC a PROTEINY AKUTNÍ FÁZE 28

3.4 ADHEZIVNÍ MOLEKULY 31

4. Dynamika zánětlivých markerů ve vztahu k ostatním sledovaným faktorům 33

5. Diskuze

6. Závěr 36

2. Materiál a metodika druhého souboru 36

2.1 Úvod 36

2.2 Materiál a metodika 37
2.3 Laboratorní analýza 38
2.4 Statistická analýza 38
3. Výsledky druhého souboru 38

V. DISKUZE

1. Časový průběh zánětlivé odpovědi po operaci 46

2. Zánětlivá reakce u jednotlivých typů výkonu na kyčelním kloubu 46

3. Korelace věku a hodnot IL-6 47

4. Další faktory ovlivňující zánětlivou odpověď 47

5. Vztah mezi množstvím komplikací a hladinami zánětlivých markerů 47

6. Limitace studie 48

VI. ZÁVĚRY 48

VII. VÝSTUPY PRÁCE PRO KLINICKOU PRAXI 48

VIII. SEZNAM ZKRATEK 50

IX. POUŽITÁ LITERATURA 51

I. Cíl práce:

Zlomeniny horního konce stehenní kosti patří k nejčastějším důvodům hospitalizace traumatologických nemocných a jejich četnost v souvislosti se stárnutím populace dále narůstá. V České republice je ročně evidováno cca 10 až 12 tisíc případů.

Tyto zlomeniny se stávají závažným problémem, a to jak medicínským, tak i sociálním a ekonomickým. Odhadované náklady na léčbu činí v ČR ročně cca 450 milionů Kč. Strategie léčby těchto zlomenin také prodělala v posledních třiceti letech zásadní obrat. Zatímco v době zcela nedávné (před 30 – 40 lety) byla většina těchto zlomenin léčena konzervativně, např. sádrovou spikou nebo semikonzervativně Kirschnerovou skeletální trakcí s většinou fatálními výsledky. Dnes je metodou volby operace s nepoměrně lepšími výsledky jak pro přežití tak i poúrazové kvality života nemocného. Smrtnost - letalita v příčinné souvislosti se zlomeninou bývá udávána kolem 30 %.

Chirurgický výkon v oblasti proximálního femoru pro zlomeninu či pro koxartrózu je provázen významnou zánětlivou odpovědí a navozením prokoagulačního stavu, který přetrvává po dobu více než šesti týdnů. Operace pro zlomeninu mají významně vyšší letalitu než elektivní výkony pro artrózu. Důvodem je jednak role, kterou primárně hraje poranění, a které již před eventuelní operací vyvolává primárně obrannou reakci organismu, která se v průběhu několika hodin po úraze zvyšuje. Dále pro poranění proximálního femoru jsou typické i další faktory jako vysoký věk se všemi svými atributy, mezi které neoddělitelně patří i přidružené komorbidity. Nezanedbatelnou roli hrají ovšem i zánětlivé cytokiny. To vše se odrazí v konečném negativním důsledku pro nemocného.

Cílem práce bylo analyzovat zánětlivou odpověď u pacientů po výkonu na kyčelním kloubu pro zlomeniny a koxartrózu a stanovit míru zátěže představovanou:

1. traumatem
2. etáží zlomeniny
3. jednotlivými operačními výkony a tím napomoci ke
4. stanovení timingu (načasování) operace
5. typu výkonu,
6. předoperační přípravy
7. pooperační péče

Problém operačního řešení a používaných implantátů u jednotlivých typů zlomenin není cílem této práce. Na toto téma již byla publikována celá řada článků a publikací. V naší práci se chci soustředit na problém zlomenin horního konce stehenní kosti z hlediska zátěže pro organismus u jednotlivých výkonů. Přes významné pokroky v této oblasti není stále uspokojivě vyřešena otázka posouzení rizika jednotlivých operačních výkonů v závislosti na časovém odstupu od úrazu. Hodnocení bylo provedeno na základě analýzy biochemických ukazatelů, v časovém odstupu od úrazu, během výkonu a po operaci v daných časových intervalech.

Jako srovnávací soubor pro skupinu nemocných se zlomeninami horního konce stehenní kosti jsem použil soubor nemocných operovaných na naší klinice pro primární koxatrózu. Probandi tohoto souboru, u kterého jsme neprováděli žádný výběr, byli posuzováni podle stejných kritérií.

Naše pracoviště je vzhledem ke svému spádu populace do značné míry profilováno jako gerontochirugické a gerontotraumatologické. Počtem výkonů na proximálním femoru se řadí k předním v republice a výstupy práce mohou napomoci k řešení tak závažného problému, jakým je chirurgie kyčelního kloubu ve stárnoucí populaci nejen České republiky, ale i ve světě.

II. Historický přehled

Zlomeniny horního konce stehenní kosti postihují lidstvo od počátku jeho historie. Písemné zmínky o tomto typu poranění lze nalézt již v Hippokratových spisech, na komplikace po zlomenině krčku stehenní kosti, podle historických pramenů, zemřel i císař římský a král český Karel IV

1. Historický přehled klasifikací zlomenin horního konce stehenní kosti

V průběhu vývoje došlo k vytvoření celé řady klasifikací zlomenin horního konce stehenní kosti. Většina z nich respektuje 2 základní hlediska. Podle vztahu k úponu kloubního pouzdra na zlomeniny intrakapsulární a zlomeniny extrakapsulární. Zejména klasifikace extrakapsulárních – tedy zlomenin v oblasti trochanterického masivu, prošla poměrně složitým vývojem. Byla hodnocena různá kriteria - počet úlomků, stupeň dislokace, mechanismus úrazu, vstupní rentgenový nález, porepoziční stabilita atp. Ve světové literatuře jsou nejčastěji citovány klasifikace Boydova- Griffinova, Evansova, Hafnerova, Wadeova,

Enderova, Kyleova, Tronzova, Herrlinnova. U nás je vžita klasifikace pracovní skupiny pro otázky osteosyntézy – AO. Zejména jednoduchá a výstižná je klasifikace Debrunnera a Čecha, kteří klasifikují zlomeniny trochanterického masivu do dvou skupin - stabilních a nestabilních zlomenin, kdy kriteriem rozdílu mezi stabilní a nestabilní zlomeninou je porušení mediální kortiky Adamova oblouku.

2. Historie léčení zlomenin horního konce stehenní kosti

Snahy o léčbu těchto zlomenin jsou zřejmě stejně staré. Podle Tošovského a Stryhala jsou první pokusy o nitrodřeňovou osteosyntézu známy z vykopávek v předkolumbovském Mexiku, kdy jako implantát byly použity tyčinky z balsového dřeva /1/, ve starověké Číně byly používány vrbové proutky.

Začátek novodobé operační léčby těchto zlomenin se datuje do poloviny 19. století kdy Rudolf Konrad von Langenbeck provedl osteosyntézu zlomeniny proximálního femoru, ale jeho pacientka zemřela na sepsi. V roce 1875 provedl úspěšnou perkutánní osteosyntézu u mladého pacienta Franz König. Zlom v léčbě znamenalo zavedení rentgenu v roce 1895 a použití třílamelového Smith–Petersonova hřebu v roce 1931. Tato metoda se rozšířila po celém světě. Syntézu na bázi strmého hřebování prováděli i bratří Rushové a průkopník nitrodřeňové osteosyntézy Küntscher. Dalším určitým průlomem bylo Ender-Weidnerovo hřebování pertrochanterických zlomenin svazkem elastických, modelovaných extrafokálně intramedulárně zavedených hřebů v roce 1970.

Tato metoda vycházela z principů Küntschera, Hacketahla a bratří Rushů. Pertrochanterické, jakož i některé intrakapsulární a diafyzární zlomeniny byly takto léčeny téměř 20 let, kdy Enderovo hřebování bylo nahrazeno syntézou skluzným šroubem s extraoseální dlahou a v posledních deseti letech metodou skluzného šroubu v kombinaci s nitrodřeňovým hřebem.

Pro ošetření intrakapsulárních zlomenin u mladých nemocných se používají perkutánně zavedené kanalizované šrouby.

Podstatně mladší je myšlenka náhrady poraněného nebo jinak destruovaného kloubu. První návrh náhrady hlavice a jamky kyčelního kloubu pochází od Glücka z roku 1890. Implantace však nebyla nikdy realizována. První implantaci totální náhrady kyčelního kloubu provedl Phillip Willes 1938 v Londýně, kdy byla femorální komponenta této endoprotézy

fixována extraoseálně šrouby. Moore a Bohlman publikovali první případ endoprotézy fixované v dutině femoru v roce 1943. V padesátých letech přichází osacrylová endoprotéza bratří Judetů a cervikokapitální endoprotézy Moorovy a Thompsonovy. Průlomem v endoprotetice kyčelního kloubu je práce Charnleyho z roku 1960. Jeho princip „low friction arthroplasty“ a zejména zavedení kostního cementu vedlo k masivnímu rozšíření metody s výbornými dlouhodobými výsledky. Dalším pokrokem je nahrazení teflonové pánevní komponenty jamkou z vysokomolekulárního nízkotlakého polyetylénu.

Koncepce „porous coated“ povrchu protézy bratří Judetů s možností kostního vrůstu vedla k vývoji bezcementové endoprotézy s osteointegrací komponent vazebnou osteogenézou. Bezcementová endoprotéza je vhodná pro mladší pacienty s dobrou kvalitou kosti a perspektivou dlouhého přežití s přepokládanou nutností revize endoprotézy.

V traumatologii jsou u vysokověkých polymorbidních nemocných s intrakapsulárními zlomeninami horního konce stehenní kosti od 50. let využívány unipolární náhrady kyčelního kloubu Moorova či Thomsonova typu. Implantace tohoto typu endoprotézy je technicky jednodušší. Kratší výkon je zatížen menším množstvím komplikací než u náhrady totální, nevýhodou je však rychlejší eroze acetabula při artikulaci kov-chrupavka.

V roce 1974 zavádí Bateman bipolární náhradu kyčelního kloubu, u níž dochází k rozdělení pohybu na plochách chrupavka–kov a kov–polyetylén, což snižuje rychlost acetabulární eroze při zachování výhod aplikace cervikokapitální protézy, což zrychluje implantace bez nutnosti preparace acetabula. Současně dvoupólové zařízení významně zlepšuje hybnost v kyčelním kloubu, takže funkční efekt je srovnatelný s totální náhradou.

Fluoroskopicky bylo ověřeno, že při chůzi se pohyb v této endoprotéze rozděluje rovným dílem na plochách chrupavka-kov a kov-polyetylén.

Bipolární náhradu je možno aplikovat rovněž v terénu poškozeného acetabula, protože pohyb endoprotézy se posouvá více interproteticky. Jsou publikovány i práce o léčbě primární koxartrózy bipolární endoprotézou. Bipolární náhrady jsou konstruovány jako modulární, takže jejich konverze na TEP při acetabulární protruzi je technicky jednodušší než při klasické monoblokové CEP. Sarvillina et al. /2/ neshledávají statistickou významnost při zhodnocení výsledků (bolest, nastupování do auta, interval chůze, kulhání, potřeba pomoci při sedu do nízkého křesla) mezi skupinou BEP implantovanou chirurgem v zácviku a specialistou a doporučují metodu jako bezpečnou a technicky jednoduchou pro menší nespecializovaná pracoviště participující na léčbě zlomenin proximálního femoru. Rodop. et al. /3/ publikují soubor pacientů s instabilní trochanterickou zlomeninou léčenou implantací Leinbachovy bipolární endoprotézy s vynikajícími výsledky. Shledávají kratší operační časy, nižší procento

komplikací a lepší funkční výsledky oproti skupině pacientů léčených DHS nebo Enderovými hřeby. Další výhodou endoprotézy u vysokověkých nemocných s porušeným stereotypem chůze a omezenou schopností spolupráce při rehabilitaci je fakt, že endoprotézu je možno časně zatěžovat. Ani nejdokonalejší osteosyntéza není zcela odolná proti časnému zatížení při nezhojené zlomenině a tento fakt vede k vyššímu procentu selhání (5-12 %). Relativně novou metodou chirurgické intervence v oblasti destruovaného kyčelního kloubu - reference cca 20 let, publikované dlouhodobé studie v posledním desetiletí - je metoda "hip resurfacing". Jedná se o náhradu kyčelního kloubu, a to buď částečnou, anebo úplnou, se zachováním krčku stehenní kosti (původní myšlenka bratří Judetů z 30 let minulého století). Indikačně je tato metoda omezena pro nekrózu hlavice mladých pacientů, dysplázie kyčelního kloubu a pro některé typy revmatických onemocnění, zejména u pacientů, u kterých je vzhledem k věku a úrovni pohybové aktivity vysoká pravděpodobnost uvolnění femorální komponenty.

Preparovaná hlavice se pokrývá kovovým pláštěm, který je na úzkém dříku fixován do krčku a na povrch hlavice kostním cementem. Artikuluje buď přímo s chrupavkou acetabula nebo jamkou s polyetylénovým či kovovým povrchem. Konstrukce implantátu se snaží maximálně anatomicky a biomechanicky přiblížit zdravému kloubu. Metoda vykazuje menší procento komplikací ve smyslu infektu a luxace. Periprotetická zlomenina se vyskytla u 1,4 % operovaných. Zachovaná vlastní struktura krčku umožňuje rovněž větší rozsah pohybu v kloubu a případné selhání femorální komponenty je možno konvertovat na totální náhradu.

Použité materiály mají dobrou toleranci zátěže a nízký otěr zvláště při artikulaci kov–kov. Ještě nejsou uzavřeny dlouhodobé studie pro artikulační povrchy kov-polyetylén. U této metody probíhají další studie.

Současný stav problematiky

Úvodem práce již bylo zmíněno, že zlomeniny horního konce stehenní kosti jsou závažným medicínsko- sociálním problémem a jejich četnost stále narůstá v souvislosti se stárnoucí populací. K těmto zlomeninám nejčastěji dochází u nemocných vysokověkých, většinou polymorbidních.Operační řešení - náhrada kloubu , nebo úhlově stabilní syntéza je metoda volby léčení těchto zlomenin

Hodnocení kvality života po úrazu závisí na typu zlomeniny, věku a stavu pacienta před úrazem a rovněž na skórovacím systému.V nejčastěji užívaném Harris hip score je ve velkých studiích udáván výsledek excelentní nebo velmi dobrý u 40 % operovaných.

1. Etiologie zlomenin horního konce stehenní kosti:

V 90 % případů se jedná o patologické zlomeniny na podkladě osteoporózy, dvě třetiny z nich postihují postmenopauzální ženy ve věku přes 70 let, přičemž incidence narůstá exponenciálně s věkem. Úraz je většinou minimální, nejčastěji se jedná o prostý pád. Někdy bývají udávány i „spontánní“ zlomeniny, kdy mechanismus úrazu není znám, přičemž nemocní udávají „kolaps“ končetiny při vstávání nebo prosté chůzi. BMD index u nemocných s frakturou horního konce stehenní kosti vykazuje statisticky významnou odchylku oproti kontrolní skupině stejného věku a pohlaví. Jistou predikcí jsou i jiné patologické - osteoporotické zlomeniny, např. distálního předloktí, proximální část pažní kosti, žebra, hrudních a bederních obratlů v předchorobí.

Asi 10 % všech případů tvoří pacienti, častěji muži, s dobrou kvalitou kostní tkáně, kde mechanismus úrazu je způsoben velkou mechanickou silou, a to nejčastěji pádem z výšky. Neméně důležitou kapitolu tvoří v této kategorii sportovní úrazy či autonehody.

2. Rozdělení zlomenin proximálního femoru

2.1 Zlomeniny hlavice stehenní kosti /Pipkinovy zlomeniny I-IV/

Izolované zlomeniny jsou velmi vzácné, vyskytují se u mladých lidí po dopravních úrazech nebo pádech z výšek. V těchto případech se často vyskytují společně se zlomeninou pánve nebo krčku Pipkin III, IV.

2.2 Zlomeniny krčku femoru

Tvoří asi polovinu všech zlomenin proximálního femoru. Dělí se na intrakapsulární (subkapitální, mediocervikální) a extrakapsulární. Laterocervikální zlomeniny tvoří vzácnou nehomogenní skupinu, která tvoří přechod k trochanterickým zlomeninám.

Intrakapsulární zlomeniny se rozdělují podle stupně dislokace, a tedy i předpokládané léze cévního zásobení, nejčastěji dle Gardenovy klasifikace na impaktované zlomeniny (Garden I), kompletní nedislokované zlomeniny (Garden II), mírně a kompletně dislokované (Garden III a IV).

2.3 Zlomeniny trochanterické

Zlomeniny trochanterické rozdělujeme na pertrochanterické a subtrochanterické.
Zlomeniny pertrochanterické se dále dělí podle počtu fragmentů, praktický význam však má míra stability. Při intaktním Adamově oblouku klasifikujeme zlomeninu jako stabilní, při kominuci mediální kortiky se jedná o zlomeninu instabilní.

Subtrochanterické zlomeniny, tedy zlomeniny do vzdálenosti pěti centimetrů pod malým trochanterem, tvoří 6-7 % zlomenin horního konce femoru a svým charakterem se již blíží zlomeninám diafýzy.

3. Strategie léčby

Metodou volby pro tento typ zlomenin se dnes považuje operace, konzervativní léčba je vyhrazena pro zaklíněné nebo nedislokované zlomeniny krčku a trochanterické fisury. Výjimečně je indikována tzv. „paliativní konzervativní“ léčba v případě, nedovolí-li operovat celkový stav pacienta nebo lokální nález (infekt či dekubity) v místě operačního pole.

Při současném stavu anestézie a pooperační intenzivní péče jen velmi málo nemocných zůstává „neúnosných“ z hlediska celkového stavu, operačního výkonu. Timing operace je interdisciplinární záležitostí. Obecně platí, že časná operace do 48 hodin po úrazu snižuje

pooperační letalitu /4/. Indikaci k výkonu stanovuje traumatolog nebo ortoped ve spolupráci s internistou a anesteziologem.

Posuzován je zejména stav kardiovaskulárního systému, elektrolytová rovnováha, koagulační parametry, anémie. Při stanovení timingu je otázkou, zda profit odložené operace a předoperační přípravy převýší riziko komplikací odloženého operování. Lehký stupeň anémie nebo elektrolytové dysbalance je častým nálezem u starších pacientů a není kontraindikací k výkonu. Korekční roztoky nebo krevní převody mohou být podávány peroperačně. Randomizovaná studie Carsona et al. /5/ ukazuje, že nutnost předoperační transfúze nastává při hodnotě hemoglobinu 80 g/l a méně. Výkon se nemusí odkládat při hodnotách kolem 90 g/l. Krevní náhrady mohou být podávány peroperačně, jestliže hodnota hemoglobinu je přes 100 g/l rozhodnutí o transfúzi závisí na pooperačním průběhu, krevních ztrátách a dalších laboratorních hodnotách.

Dalším indikačním kritériem je typ zlomeniny, její etáž, dislokace a stupeň kominuce. Správná klasifikace determinuje optimální výkon a napomáhá předpokládat a preventivně řešit případné komplikace.

Mobilita je také důležitým faktorem, který je třeba vzít v úvahu. U pacientů s dobrou předúrazovou mobilitou a soběstačností je cílem výkonu návrat ke kvalitě života a lokomoce před frakturou.

U imobilních nemocných má operace za cíl stabilizaci zlomeniny nebo jednoduchou kloubní náhradu jako analgetický výkon a má umožnit alespoň pasivní bezbolestnou rehabilitaci a polohování.

Nemocní ve vyšších věkových kategoriích se zlomeninami proximálního femoru mají různé stupně osteopenie většinou hodnotitelné z prostého RTG snímku. Stupeň osteopenie závisí na nutričním i hormonálním stavu nemocného a současně významně vypovídá o předúrazové mobilitě. U mobilních pacientů je většinou vyhovující kvalita kosti, která umožňuje běžnou osteosyntézu nebo náhradu. U imobilních nemocných je třeba předpokládat porotickou měkkou kost, ve které může dojít k selhání obvyklé syntézy, pak je třeba použít speciální materiály a techniky (úhlově stabilní implantát, fixaci materiálu cementem apod.).

Předpokládané hojení zlomeniny rovněž ovlivňuje rozhodovací proces, především typ výkonu. Hojení zlomenin v oblasti kyčelního kloubu je popisováno jako závod mezi zátěžovými silami v oblasti zlomeniny a hojivou schopností organismu. Je třeba brát v úvahu schopnost nemocného spolupracovat při rehabilitaci, vyvarovat se zátěže jedné nosné končetiny po osteosyntéze.

Ani sebedokonalejší úhlově stabilní implantát není odolný vůči trvalému zatížení bez současného kostního hojení. Rovněž jednotlivé etáže zlomenin v oblasti kyčelního kloubu mají různou hojivou schopnost. Trabekulární kost trochanterického masivu se přemosťuje svalkem rychleji než kompakta krčku. Metabolický a nutriční stav pacienta je dalším významným prognostickým faktorem. Některé studie ukazují, že pacienti se ocitají v malnutrici i po přijetí do nemocnice. Spoluúčast nutricionisty v týmu je proto žádoucím, i když ne na všech pracovištích obligatorním, faktorem úspěšné léčby.

Věk a přítomnost artrózy napomáhá indikovat typ výkonu. Při artroticky postiženém kloubu upřednostníme primární náhradu u mladšího pacienta i u typu zlomeniny, který obvykle řešíme osteosyntézou. Syntéza při těžké koxartróze neodstraní bolesti, pooperační rehabilitace je významně limitována. Do pooperační strategie rovněž patří léčba osteoporózy, neboť kontralaterální kyčelní kloub je významně ohrožen zvýšeným zatěžováním a progresí osteoporózy v prvním roce po úrazu a incidence kontralaterální zlomeniny je vysoká /6,7/. Lze rovněž očekávat i zhoršení klinického nálezu kontralaterální kyčle ve smyslu urychlení degenerativních procesů.

4. Endokrinologie traumatu

Poranění tkáně operačním nebo jiným traumatem vyvolává v organizmu univerzální reakci srovnatelnou s reakcí při infekčním zánětu, nazývanou reakcí akutní fáze / 8/.

Tato reakce směřuje k minimalizaci škod a k hojení tkání a na systémové úrovni, dále k udržení vodní, elektrolytové a teplotní homeostázy, dostatečné nabídce energie a aminokyselin pro tvorbu protilátek, enzymů a hormonů. Stupeň reakce odpovídá rozsahu traumatu a její laboratorní monitorování může sloužit jako objektivizace rozsahu traumatu.

Reakce akutní fáze je proces, který směřuje k aktivizaci obranných a posléze reparačních procesů. Do reakce akutní fáze se zapojují všechny důležité systémy včetně imunitního a koagulačního.

Prvá, útočně–obranná fáze je provázena aktivací komplementu, makrofágů i mikrofágů a posléze T a B lymfocytů a NK buněk. Poškozené buňky jsou fagocytovány a ničeny oxidačním vzplanutím nebo cytolýzou. Tento proces je provázen uvolňováním volných radikálů dále poškozujících okolní tkáně.

Ve druhé, hojivé fázi dochází k fagocytaci poškozené tkáně leukocyty a histiocyty a dále k aktivizaci koagulačního systému, vytváření fibrinové matrix, do níž vrůstají endotelie, fibroblasty a další mezenchymové buňky, které dále proliferují s cílem tkáňové reparace.

V klinické praxi nelze očekávat jen optimální průběh zánětlivé odpovědi, ale také její patologický průběh. Vyšší hladinu intenzity zánětlivé odpovědi představuje **SIRS** (Systemic Inflammatory Response Syndrom) definovaný v roce 1992 Critical Care Society jako systémová odezva organismu na infekční i neinfekční inzulty, která se projevuje přítomností dvou a více z níže uvedených symptomů:

- teplota více než 38°C nebo méně než 36°C
- tepová frekvence více než 90 tepů/min
- dechová frekvence více než 20 dechů/min nebo $PaCO_2$ méně než 4,25 kPa
- počet leukocytů více než $12x10^9$/l nebo méně než $4x\ 10^9$/l nebo výskyt více než 10 % nezralých forem

Sepse je definována jako SIRS s dokumentovanou infekcí. SIRS může vyústit ve stav multiorgánové dysfunkce, kdy funkce orgánů nepostačuje k udržení homeostázy a postupně až do stavu multiorgánového selhání (**MOF**).

Současně se SIRS se spouští syndrom kompenzační protizánětlivé odpovědi (**CARS**) který zahrnuje:

- aktivaci HPA osy s hyperprodukcí kortikoidů
- produkci cytokinů s protizánětlivým působením (IL-4, IL-10,13)
- kompetici cytokinů na společných receptorech

Převaha CARS vede k imunosupresi a infekčním komplikacím v průběhu zánětlivé odpovědi. Kombinovaná pro- a protizánětlivá odpověď je označována jako MARS čili Mixed Antagonist Response Syndrome. Klinickým vyústěním interakce antagonistických dějů je v ideálním případě eliminace vyvolávající noxy udržení homostázy a uzdravení. Výsledkem nerovnováhy mezi SIRS a MARS je jedna nebo více složek obrazu **CHAOS**.

C kardiovaskulární selhání (dominuje SIRS)
H homeostáza (rovnováha SIRS a CARS)
A apoptóza (dominuje SIRS)
O orgánová dysfunkce (dominuje SIRS)
S suprese imunitního systému (dominuje CARS)

Hlavním mediátorem systémové zánětlivé odpovědi je faktor IL-6 spolu s faktorem TNF. IL-6, který indukuje syntézu základních pozitivních APP, stimuluje proliferaci a aktivitu populací B a T lymfocytů a má hematopoetickou aktivitu. Jeho blokáda nemůže být kompenzována jinými mechanizmy cytokinové sítě. Stanovení hladin IL-6 může poskytnout informace o bakteriální infekci až 12 hodin před vzestupem jiných markerů zánětu, jako běžně monitorovaného CRP. Výše těchto hladin vypovídá o intenzitě traumatu a predikuje průběh a výskyt některých komplikací. Nástup elevace jeho hladin je opožděnější oproti faktorům TNF a IL-1, ale perioda jeho detekovatelnosti je delší. Proto při zavádění jeho nefelometrického stanovování v reálném čase je v určitých indikacích vhodný k monitorování časné zánětlivé odpovědi.

Sekundárními mediátory SIRS jsou proteiny akutní fáze (**APP**). Původně byly definovány jako sekreční proteiny jaterních buněk, jejichž tvorba je regulována prozánětlivými cytokiny. Ukazuje se, že APP nejsou tvořeny pouze jaterními buňkami, ale i například fibroblasty nebo buňkami endotelia.

Proteiny akutní fáze se podle funkční a biochemické charakteristiky dělí do několika podskupin:

- **pentraxiny (C-reaktivní protein (CRP), sérový amyloid)**
- **inhibitory sérových proteáz (α-antitrypsin, alfa-1-antichymotrypsin, inhibitor proteinu C)**
- **metaloproteázy (ceruloplazmin, haptoglobin, hemopexin)**
- **proteiny s dominantní imunomodulační aktivitou (alfa 1 kyselý glykoprotein Orosomukoid)**
- **koagulační faktory (fibrinogen, von Willebrantův faktor)**
- **složky komplementu (C2,C4)**
- **negativní APP (albumin, prealbumin, transferin)**

APP svými účinky limitují rozsah zánětu, mají ochranný vliv na tkáně, připravují podmínky po reparativní fázi, účastní se tedy kompenzatorní protizánětlivé odpovědi.
K jejich základním funkcím patří:

- **opsonizace membrán poškozených buněk**
- **ochrana před proteolýzou**
- **ochrana před oxidačním stresem**

- **imunomodulační aktivita**
- **navození prokoagulačního stavu**
- **aktivace komplementu**

Základním APP, který je využíván v diagnostice průběhu akutní fáze, je CRP. Jeho předností je, že sérové hladiny po inzultu stoupají až tisícinásobně, zatímco hladiny ostatních APP se řádově dvojnásobí. Dynamika jeho změn odráží s krátkým časovým odstupem aktivaci cytokinové sítě a jeho stanovení je poměrně snadné a finančně dostupné. Syntéza CRP je zachována i u imunosuprimovaných pacientů, u kterých chybí běžné známky infekce. Patří mezi časné reaktanty a jeho maximální hladiny nastupují během 1. až 3. dne po inzultu. Do 5. dne při jednorázovém inzultu klesají a persistující elevace signalizuje komplikace, nejčastěji ve smyslu infekce. Kromě své diagnostické výtěžnosti má ovšem i řadu dalších, ne zcela příznivých vlastností. Významně se podílí na vzniku aterosklerózy a má zřejmě přímý patogenetický vztah k některým nervovým chorobám včetně Alzheimerovy nemoci.

Alfa-1-kyselý glykoprotein, orosomukoid, je dalším z hlavních imunomodulačních APP. Inhibuje agregaci trombocytů, aktivaci komplementu a je nezbytný pro udržení permeability kapilár. Prostřednictvím vazby na adhezivní molekuly inhibuje extravazaci leukocytů.

Fibrinogen je koagulační faktor, jehož funkcí je tvorba fibrinové sraženiny a spolu s fibrinem má přímý stimulační efekt na aggregaci trombocytů. Jeho zvýšená koncentrace , zejména po traumatu, nebo operaci vede k trombofilii. Z nekorigované hyperkoagulace se může vyvinout v DIC nebo DVT.

Adhezivní molekuly jsou skupinou membránových glykoproteidů, která se podílí na přímé mezibuněčné interakci. Jsou tříděny do 4 základních skupin:

1. imonoglobulinová/ ICAM-1, ICAM-2, ICAM -3, PECAM-1,VCAM-1
2. selektiny / E,P,L selektin
3. beta2 integriny /LFA1-1,Mac-1
4. cadheriny / VE cadherin

Adhezivní molekuly jsou nespecifickými reaktanty akutní fáze a jejich solubilní formy mohou být detekovány a využity v diagnostice SIRS, infekčních, alergických a některých nádorových onemocnění.

III. Materiál a metoda

V této práci byly hodnoceny dva soubory nemocných. Práce byla realizována v rámci vědeckovýzkumného záměru 1.LFUK s podporou Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky (IGA MZ ČR-8830-4). Práce byla schválena etickou komisí a prováděna s informovaným souhlasem nemocných.

Prvý soubor

65 pacientů s hodnocením tkáňové odpovědi monitorací markerů zánětu

FBG, ORM, CRP, TRF, WBC, sP-selectin, sE selectin, sICAM měřených

2 hod před výkonem,

4 hod. po výkonu,

48 hod. po výkonu a

7 dnů po výkonu

Druhý soubor

125 pacientů s hodnocením časné tkáňové odpovědi monitorací markerů IL6, CRP, WBC

2 hodiny před výkonem.

4 hod. po výkonu,

48 hod. po výkonu a

7 a 21 dnů

1. Materiál a metodika prvého souboru

1.1 Úvod

Zlomeniny proximálního konce femoru tvoří značné procento morbidity vysokověkých nemocných a operace v oblasti kyčelního kloubu pro zlomeninu jsou spojeny s vyšším procentem komplikací než elektivní výkony pro koxartrózu /9/. ESCORTE studie Rosenchera a spolupracovníků prokázala , že třetina úmrtí po operacích pro zlomeninu proximálního femoru je v souvislosti s kardiovaskulárními chorobami /10/. Aktivace zánětlivé odpovědi, následovaná navozením prokoagulačního stavu je jednou z příčin destabilizace aterosklerózy

/11/. Trauma a invazivita následného výkonu ovlivňuje intenzitu zánětové odpovědi a tím i navozeného prokoagulačního stavu /12,13/. Studie Larrsona a spolupracovníků potvrzuje persistenci navozeného prokoagulačního stavu po dobu více než 6 ti týdnů po výkonu /14/. Cílem této studie byla analýza zánětové odpovědi organismu po traumatu, porovnání její intenzity se zánětovou odpovědí u nemocných po elektivním výkonu pro artrózu a to monitorováním dynamiky proteinů akutní fáze a solubilních adhezivních molekul /15/.

Hodnotili jsme zánětlivou odpověď v prvním souboru 65 pacientů po výkonu na kyčelním kloubu pro zlomeninu horního konce stehenní kosti nebo artrózu.

- 17 pacientů po implantaci elektivní TEP (EL skupina)
- 29 pacientů po extrakapsulární / basicervikální, trochanterické nebo subtrochanterické zlomenině (EC skupina)
- 11 pacientů s intrakapsulární (IC skupina) zlomeninou proximálního femoru – zlomeniny krčku stehenní kosti.

1.2 Materiál a metodika

Všechny výkony byly provedeny na 1.chirurgické klinice VFN s P v Praze. Zařazeni byli pacienti s monotraumatem nebo elektivním výkonem na kyčelním kloubu. Výkon pro zlomeninu byl proveden do 24 hod. resp. 48 hod po přijetí.

U všech pacientů byly sledovány následující parametry

- ✓ typ výkonu i anestézie
- ✓ pooperační krevní převody
- ✓ volumo-resuscitace
- ✓ časová prodleva do mobilizace
- ✓ projevy DVT do ukončení hospitalizace

1.3 Použitý materiál

Enderovy hřeby	……	firma Beznoska
DHS	……	Medin
Proximální femorální hřeb		Smith –Nephew, rekonstrukční hřeb fa Beznoska
CEP cement	…..	firma Beznoska
TEP	…..	cementová náhrada firma Beznoska, S-N hybridní náhrada S-N, LIMA

1.4 Laboratorní metody

Vzorek periferní žilní krve byl odebrán do systému Vacutainer TM (Becton Dickinson, Vacutainer Systeme, Rutherford New Persey, USA) k analýze hemogramu byl použit analyzér Coulter HmX (Beckman Coulter, Fullerton USA).

Analýzy byly provedeny v Centrálních hematologických laboratořích naší nemocnice, ke statistickému zhodnocení použity tamní referenční hodnoty.

Sérum pro solubilní molekuly bylo skladováno maximálně 60 dnů do použití při teplotě minus 80°C, ELISA metody pro ICAM, P, E selektin vyšetřovány kity RD system Europe, RD Systems
Mineapolis, USA na analyzéru MRX Microplate readerTM (Dynatech laboratories
Chantilly, USA),

Solubilní adhesivní molekuly:
sICAM-1/referenční hodnoty (n=98) 214±41 ng/ml CV (intraassay 6.8%, interassay 3.4%),
sP- selectin (n=69) 133±38 pg/l, CV (intraassay 4.9%, interassay 5.3%),
sE-selectin (n=100) 34.2±12.7pg/l CV (intraassay 3,6% interassay 3.9%).

Dále byly analyzovány pozitivní proteiny akutní fáze:
C–reaktivní protein(CRP) (n=30) 1.5±0,8mg/l, CV (intraassay 3.1%, interassay 2.5%),
orosomukoid (ORM) (n=59) 0.72±0.18 g/l CV (intraassay 3.1%, interaasay 1.9%)
a „negativní reaktant" transferrin (TRF) (n=59) 2,43±0.45 g/l CCV (intraassay 2,7%, interassay 2,3%).

Koncentrace reaktantů byly stanoveny nefelometricky CardioPhaseh CRP ReagentemTM a N AntiseremTM Human a1-acid glykoprotein a Human Transferrin kitem v analyzéru Behring Nephelometer II(BNII) fy Dade BehringCompany,Marburg,Germany.

Ke stanovení hodnot fibrinogenu byla užita citrátová plasma (Fibrinogen reagent, Technoclone GmbH Sien Austria, analyzér Behring coagulation systém (BCS) Dade Behring, Marburg, Germany). (N=20) 2-4g/l ±SD 3.0±0.5 g/l, CV (intraassay 2.9%, interassay 1.6%).

2. Metodika statistické analýzy

Data byla analyzována statistickým souborem SAS JMP 5.1. Vyjádření dat: průměr plus-minus standardní odchylka nebo percentuelně. Variabilita ve skupinách byla porovnána metodou RANOVA a párovým t-testem, rozdíly mezi skupinami hodnoceny metodou ANOVA a nepárovým t-testem pro kontinuální variabilitu s normální distribucí a Mann-

Whitney U-testem pro neparametrickou variabilitu. Pro dichotomickou variabilitu byl použit chí kvadrát test. Hladina významnosti P byla stanovena na 0.005.

3. Výsledky prvého souboru

Do prvého souboru bylo zařazeno celkem 17 pacientů po elektivním výkonu, implantaci totální endoprotézy (TEP) kyčelního kloubu (**EL skupina**), dále 29 pacientů s extrakapsulární zlomeninou (**EC skupina**) a 11 pacientů s intrakapsulární zlomeninou (**IC skupina**).

Tabulka 1: Obecná charakteristika studované populace

	EL (n=17)	EC (n=29)	IC (n=11)	Hodnota parametru P (ANOVA či $\chi 2$)
Muži - počet (%)	9 (53 %)	11 (38 %)	2 (18 %)	0.17
Věk (roky)	68±7	83±9	71±9	<0.0001
Přítomnost ICHS v anamnéze	9 (53 %)	19 (66 %)	8 (73 %)	0.58
Sérový kreatinin předoperačně (µmol/l)	76±17	112±80	120±103	0.20
Dlouhodobě léčeni nesteroidními antirevmatiky	5 (29 %)	7 (24 %)	5 (45 %)	0.37
Dlouhodobě léčeni kortikoidy	1 (6 %)	1 (3 %)	1 (9 %)	0.82
Časový interval mezi traumatem a výkonem	-	5±2 rozsah 2-24hod.	7±3 rozsah 2-24hod.	0.02
Typ použité anestézie				
Endotracheální	9 (53 %)	9 (31 %)	4 (36 %)	0.33
Spinální či epidurální	8 (47 %)	20 (69 %)	7 (64 %)	
Počet podaných krevních transfúzí (jednotky)	2.76±1.75	1.4±0.3	0.5±0.5	<0.001
Objem podaných roztoků (ml)	3176±1911	5094±1960	4500±1900	<0.01
Délka hospitalizace (počet dní)	8±3	16±3	12±4	<0.0001

Tabulka 1 obsahuje základní údaje o nemocných, užité typy anestézie, množství krevních převodů, objem parenterálně podaných roztoků při volumo-resuscitaci a délku hospitalizace na chirurgickém lůžku. Věk pacientů v EC skupině byl signifikantně vyšší než ve skupině IC a EL. Nebyla zjištěna signifikantní odchylka v anamnéze ICHS ve sledovaných skupinách, skupiny nemocných se zlomeninou vykazovaly nesignifikantně vyšší hladiny sérového kreatininu. Rovněž rozdíly v užívání nesteroidních antirevmatik a kortikoidů v předchorobí nebyly statisticky významné. Byl pozorován trend k častějšímu užití spinální nebo epidurální anestézie u nemocných se zlomeninou.

Nemocní s extrakapsulárními zlomeninami byli léčeni osteosyntézou dynamickým skluzným šroubem ve dvou případech, u osmi nemocných byla užita ještě Enderova osteosyntéza, u zbylých devatenácti nemocných byla provedena osteosyntéza proximálním femorálním hřebem. U pacientů s intrakapsulární zlomeninou byla implantována totální náhrada kyčelního kloubu ve čtyřech případech a v sedmi případech byla provedena hemiarthroplastika cementovou cervikokapitální náhradou. Ve všech případech elektivního výkonu na kyčelním kloubu byla implantována totální náhrada. V pěti případech celocementová, ve dvanácti případech hybridní. Průměrná prodleva od doby traumatu do operace byl lehce delší u pacientů s intrakapsulární zlomeninou v porovnání se skupinou nemocných s extrakapsulárním typem fraktury.

Průměrná doba hospitalizace byla signifikantně kratší u nemocných s elektivním výkonem v porovnání se skupinou nemocných s extra- a intrakapsulárním typem zlomeniny.

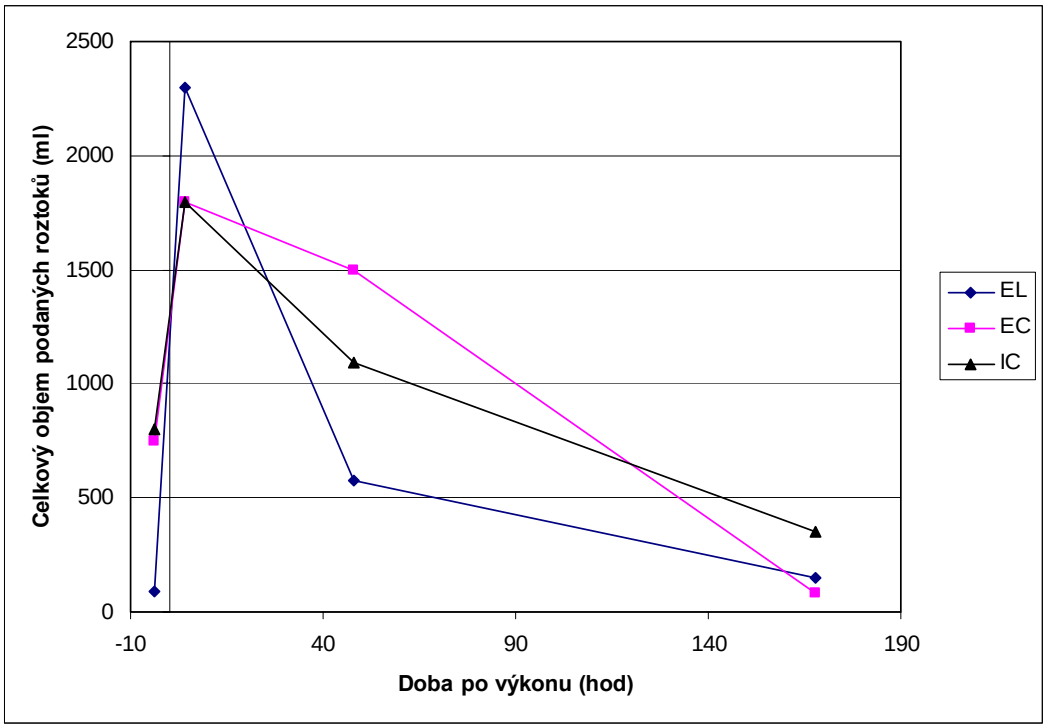
U všech nemocných byla zavedena farmakologické prevence TEN nízkomolekulárním heparinem nebo fondaparinem v dávce přizpůsobené váze a renálním funkcím pacienta.

U jednoho nemocného se během sledování objevila symptomatická hluboká žilní trombóza. Všichni nemocní byly profylakticky zajištěni antibiotikem, konkrétně kombinací amoxycilinu a klavulanátu nebo cefalosporinem II. generace.

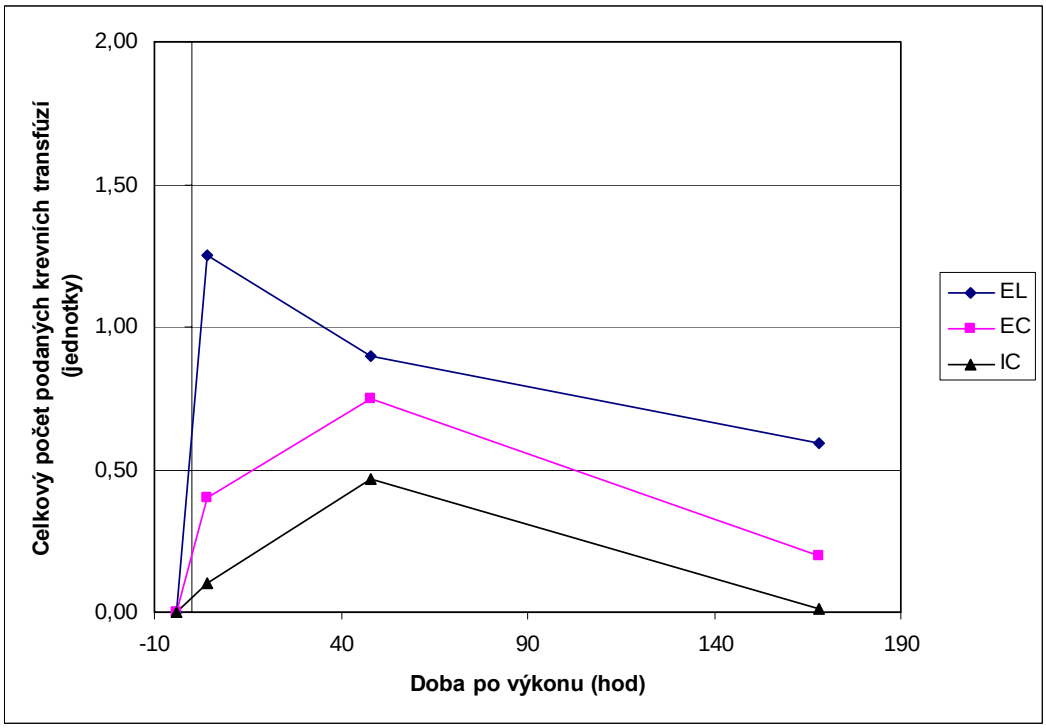
3.1 Krevní převody, volumo-resuscitace, změny hladin hemoglobinu

U všech nemocných byla monitorována potřeba krevních převodů. Transfúze byly podány u 68 % nemocných. Průměrná potřeba krevních převodů byla vyšší u skupiny pacientů s elektivním výkonem, než ve skupinách nemocných se zlomeninou, zatímco objem infuzí byl nejvyšší v EC skupině a nejnižší v EL skupině (EC resp. EL $P<0.001$).

GRAF 1a: Časový průběh objemu podaných roztoků při výkonu (ml)



GRAF 1b: Časový průběh počtu podaných krevních transfúzí



Jak ukazuje Graf 1a, distribuce infuzních roztoků vrcholí v časném pooperačním období, zatímco distribuce krevních převodů (Graf 1b) má tento vrchol jen v EL skupině a je více

rozdělena na delší pooperační období. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi změnami základních hladin hematokritu a hemoglobinu mezi jednotlivými skupinami.

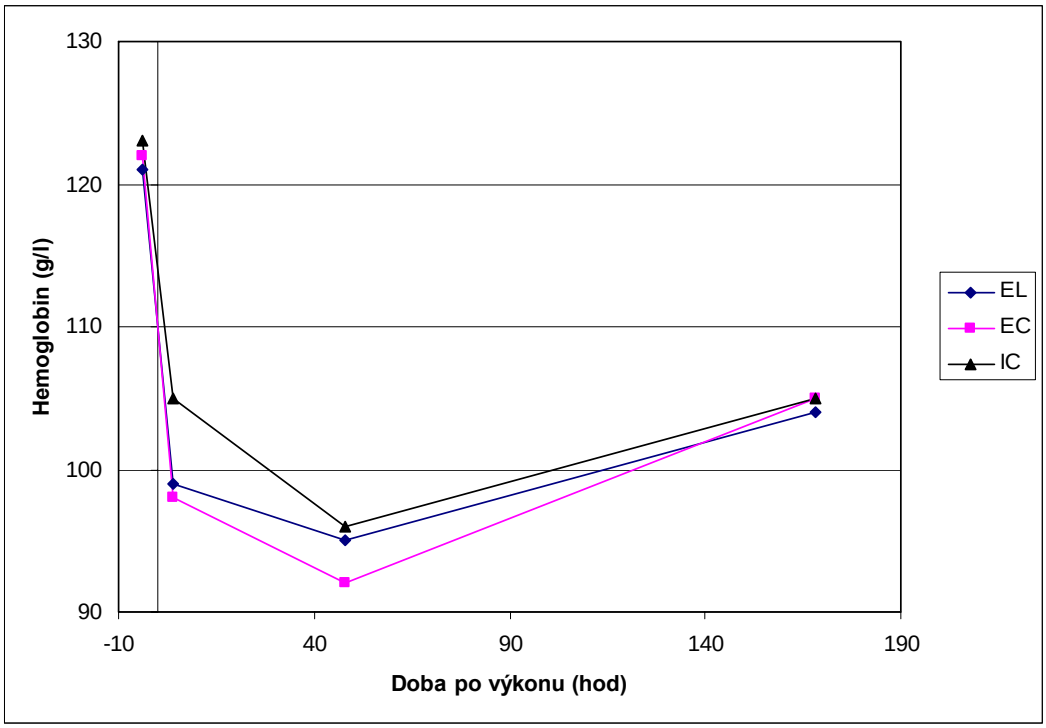
3.2 THR, FBG a D-dimery

Hladiny trombocytů (THR) v krvi vykazují jednoduché schéma dynamiky ve všech skupinách. V pooperačním období pozorujeme signifikantní pokles, který je následován časným vzestupem nad základní hladinu – viz graf 2c.

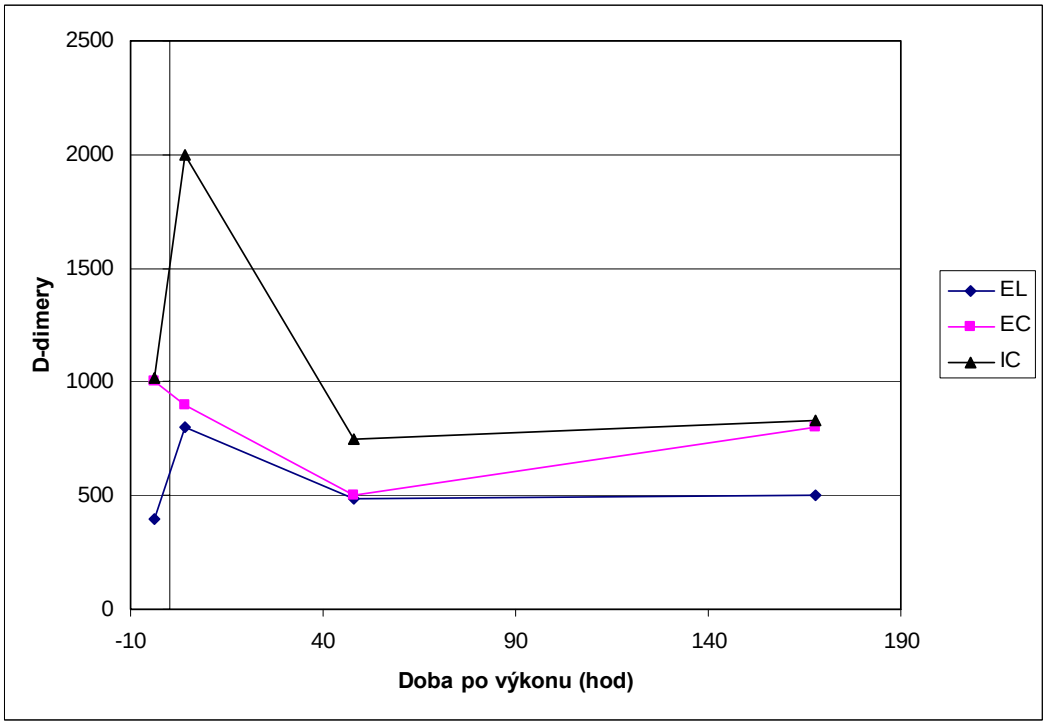
Jak je patrno z grafu 2b, hladiny D-dimerů před operací byly signifikantně vyšší ve skupině EC a IC ve srovnání s EL skupinou. Bezprostředně po výkonu (4 hodiny) hladina významně narůstá ve skupině IC ($P<0,01$ vs. EL a EC). Tento nárůst byl částečně ovlivněn nemocným ve skupině, u něhož došlo ke vzniku hluboké žilní trombózy. Ovšem i při vyjmutí tohoto nemocného ze souboru k analýze, zůstávají hladiny D-dimerů v IC skupině významně vyšší než u ostatních dvou skupin. Následný pokles hladin D-dimerů byl pozorován ve všech třech skupinách bez statisticky významného rozdílu mezi sledovanými skupinami.

Graf 2d popisuje základní hladiny fibrinogenu, které byly nejvyšší ve skupině IC, následovány EC a EL skupinou. Ve vzorku krve odebraném 4 hodiny po výkonu FBG klesá ve skupině EL a EC nemocných na rozdíl od skupiny IC. Následný vzestup dosahující hladin IC skupiny pozorujeme po 48 hodinách a zůstává stabilizovaný do dalšího intervalu sledování, t.j. 7 dnů po výkonu.

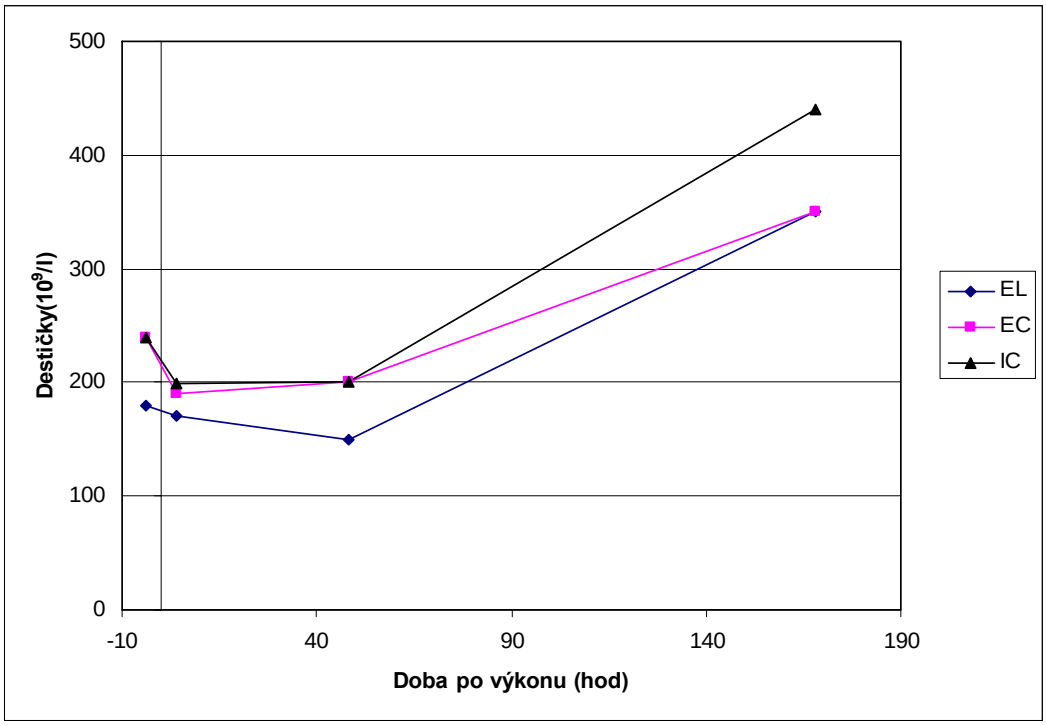
GRAF 2a: Časový průběh hladin hemoglobinu



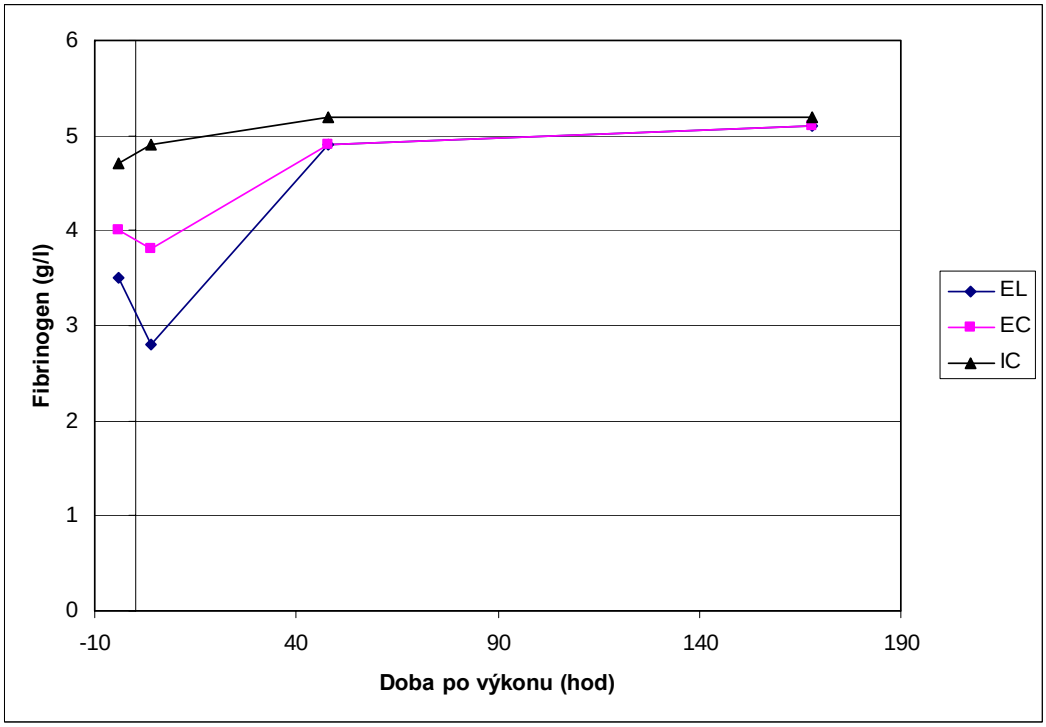
GRAF 2b: Časový průběh hladin D-dimerů



GRAF 2c: Časový průběh hladin krevních destiček



GRAF 2d: Časový průběh hladin Fibrinogenu



3.3 WBC a proteiny akutní fáze

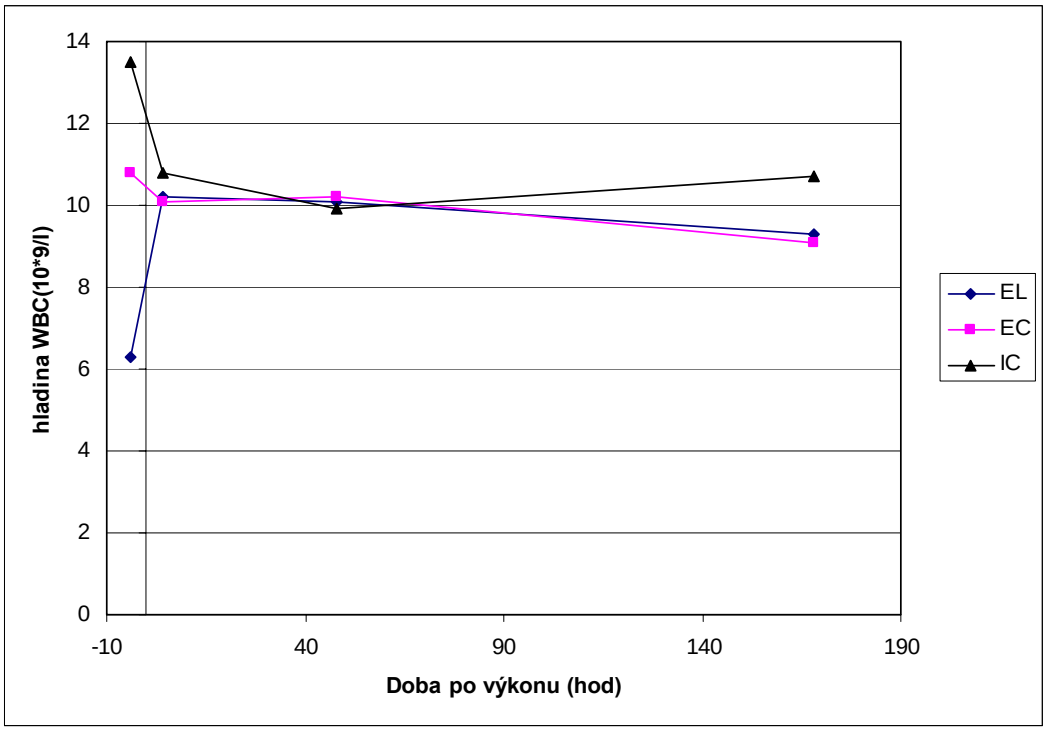
Jak je vidět na grafu 3a, základní hladiny WBC jsou nejnižší ve skupině EL, ve skupině EC a IC pozorujeme podobnou elevaci. Po operaci hladina WBC lehce klesá ve skupině EC a IC pacientů, zatímco ve skupině EL příkře stoupá. Tyto změny jsou následovány stabilizací ve všech třech skupinách na stejné hladině.

Graf 3b ukazuje, že základní hodnoty CRP jsou srovnatelné ve skupině EL a EC, na rozdíl od signifikantně vyšších hodnot ve skupině IC. Po výkonu hladina CRP narůstá ve všech třech skupinách s následným poklesem. Ve skupině IC je bezprostřední pokles strmější. Avšak po 48 hodinách je elevace CRP ve všech skupinách podobná. Následně měřené hodnoty v odstupu sedmi dnů po výkonu ukazují větší pokles ve skupinách EL a EC než ve skupině nemocných s intrakapsulární zlomeninou (IC). Nejedná se o statisticky významný rozdíl.

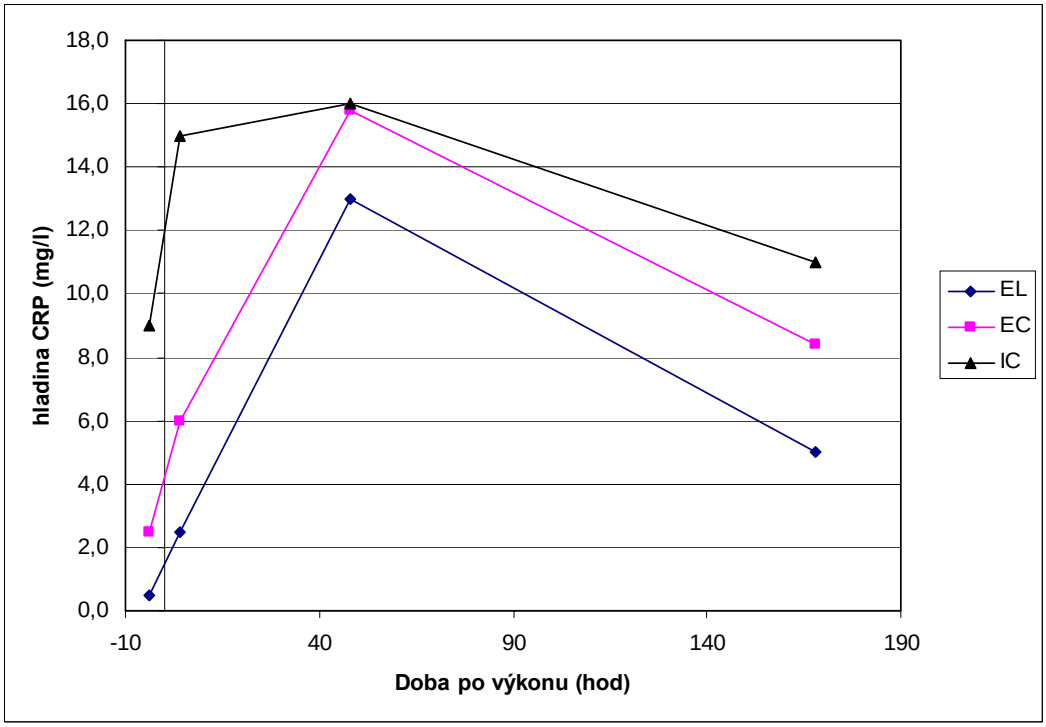
Základní hladina ORM (viz graf 3c) významně vyšší u nemocných v IC skupině než ve skupinách EL a EC. Po počátečním malém poklesu ve skupině EL následuje vzestup ve všech třech skupinách, přičemž nejvyšší hladiny pozorujeme ve skupině IC pacientů.

Základní hladina transferinu (viz graf 3d) je nejvyšší ve skupině EL a nejnižší ve skupině IC. Následuje pokles na podobné hladiny ve všech třech skupinách bezprostředně a 48 hodin po operaci. Během dalšího sledování pozorujeme mírný nárůst jeho hladiny, především ve skupině EL pacientů.

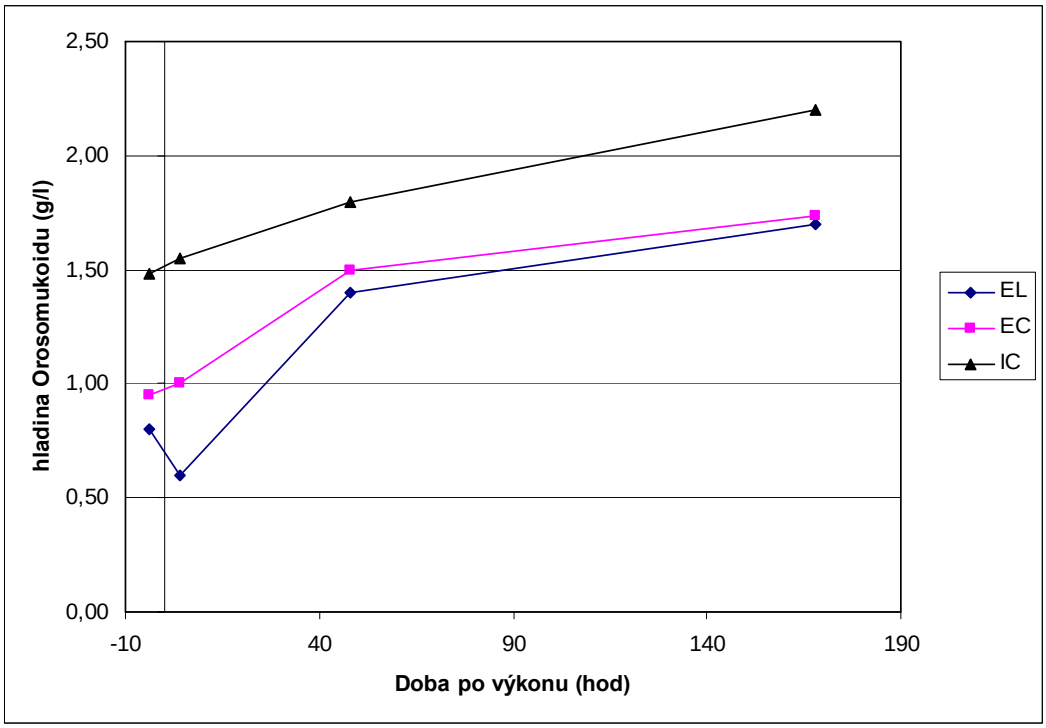
GRAF 3a: Časový průběh hladin WBC (10^9/l)



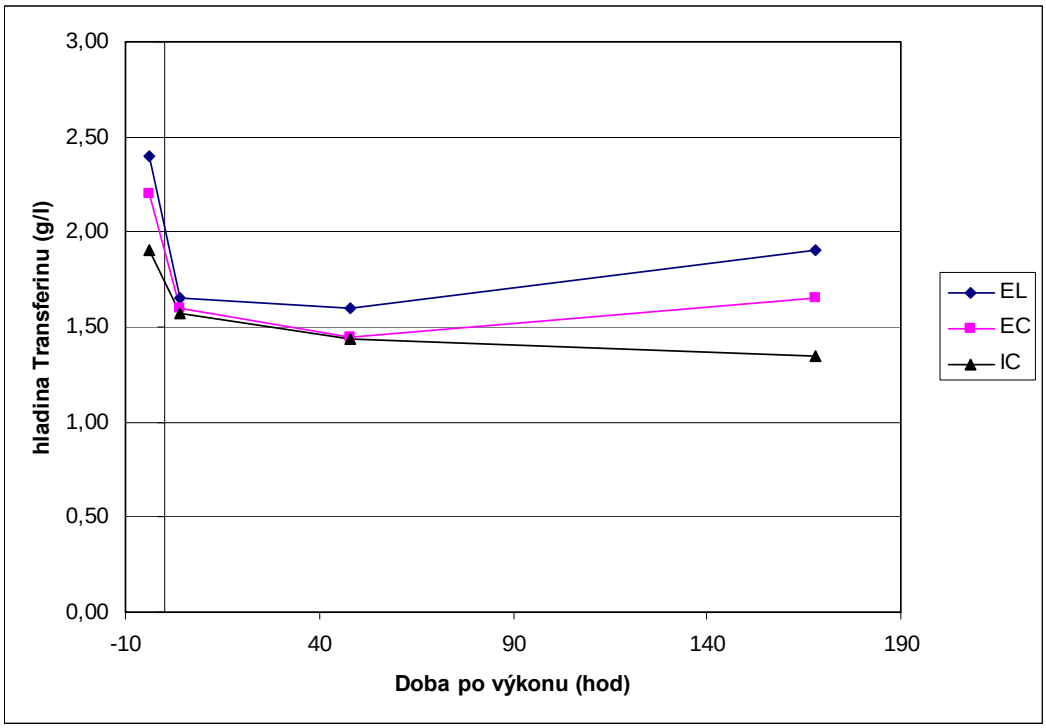
GRAF 3b: Časový průběh hladin CRP (mg/l)



GRAF 3c: Časový průběh hladin Orosomukoidu (g/l)



GRAF 3d: Časový průběh hladin Transferinu (g/l)



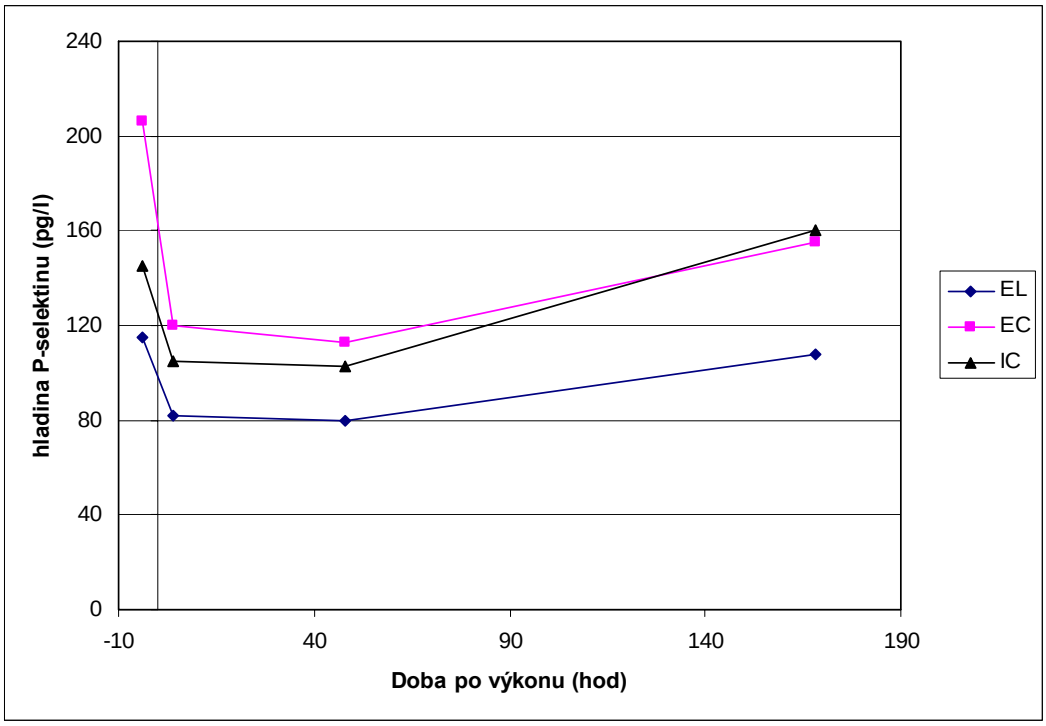
3.4 ADHEZIVNÍ MOLEKULY

Ve všech třech skupinách hladiny P-selektinu (viz graf 4a) vykazují křivku evoluce typu U s poklesem bezprostředně a 48 hodin po operaci a následným vzestupem do konce sledování. Ačkoli hladiny P-selektinu byly během sledování nejvyšší ve skupině EC, jediná statisticky významná odchylka mezi EC a ostatními skupinami byla pozorována 48 hodin po operaci.

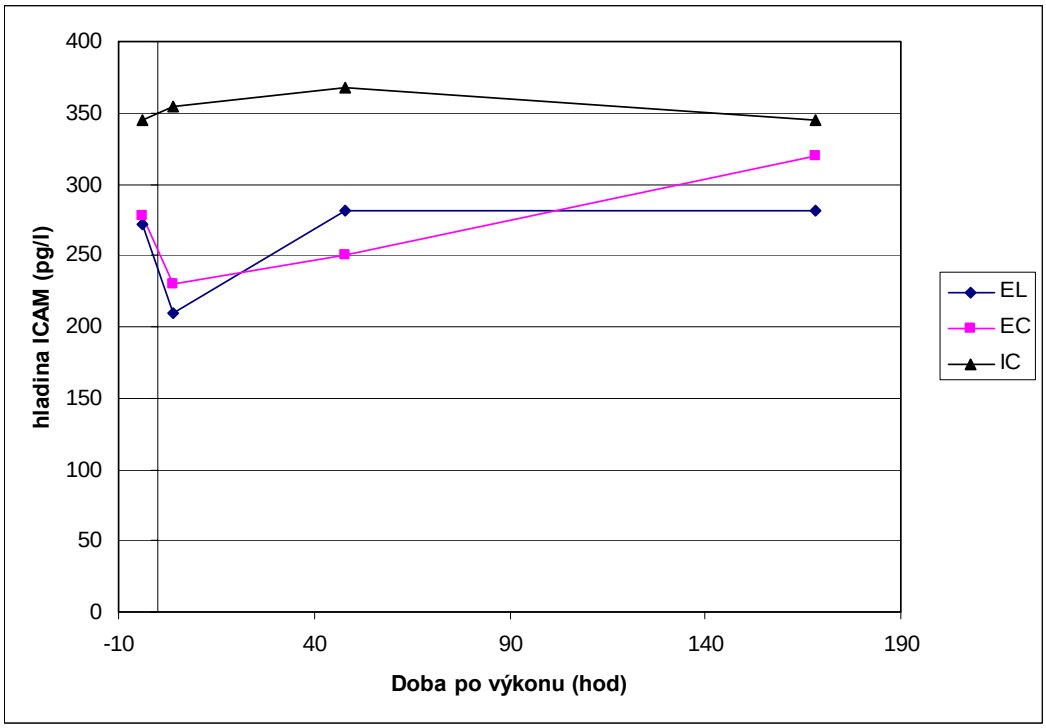
U-křivka evoluce hladin byla zaznamenána i u sE-selektinu (viz graf 4c). V žádném vzorku nebyla zjištěna statisticky významná odchylka.

Hladiny sICAM-1 (viz graf 4b) byly nejvyšší před výkonem, bezprostředně po výkonu a 48 hodin po výkonu ve skupině IC. Dynamika vývoje hladin ve skupinách neodráží typ výkonu a hladiny zůstávají víceméně stabilní. Do konce sledování 7. pooperačního dne rozdíly ve skupinách nejsou statisticky významné.

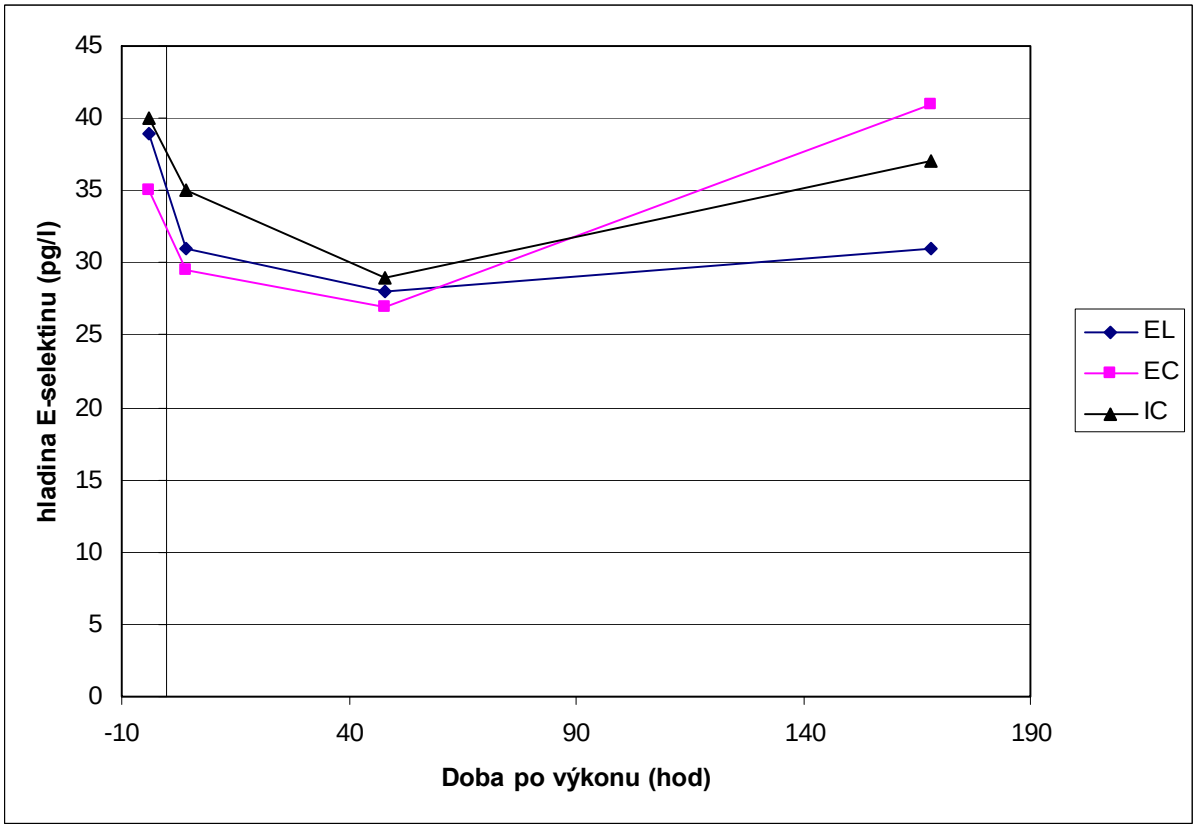
GRAF 4a: Časový průběh hladin P-selektinu (pg/l)



GRAF 4b: Časový průběh hladin ICAM (pg/l)



GRAF 4c: Časový průběh hladin E-selektinu (pg/l)



4. DYNAMIKA zánětlivých markerů ve vztahu k ostatním sledovaným faktorům

U pacientů se zlomeninou proximálního femoru byla pozorována negativní korelace mezi nárůstem hladin CRP a věkem (r= -0.36, P<0.05).

Byly sledovány vztahy mezi změnami hladin hemoglobinu, počtem krevních převodů, objemem infuzí a změnami všech zánětlivých markerů. Navzdory podobné distribuci v čase jsme neprokázali jiný signifikantní vztah kromě změn TRF a sE-selektinu.

Signifikantní korelace byla pozorována mezi poklesem TRF a hemoglobinu (r=0.42, P<0.01). Podobná korelace byla pozorována mezi poklesem hemoglobinu a sE-selektinu (r=0.39, P<0.05). Dále jsme pozorovali inverzní korelaci mezi sE-selektinem a počtem krevních jednotek převedených v průběhu prvních 48 hodin (r=-0.30, P<0.05). Při mutivariační analýze však změny hladin hemoglobinu a počet transfuzí vykazují nezávislost se změnami hladin sE-selektinu.

Změny hladin sICAM-1 korelují se změnami počtu WBC (r= 0.35, P<0.05). U pacientů se zlomeninami jsme pozorovali signifikantní pozitivní korelaci mezi věkem a hladinami sICAM indukovanými operací (r=0.37, P<0,05).

Pokles hladin sP-selektinu koreluje s poklesem THR.

Taktéž byl sledován vliv typu anestézie na dynamiku hladin zánětlivých markerů. Jedinou pozorovanou diferencí byla méně vyjádřená časná elevace hladiny CRP u pacientů s elektivním výkonem na kyčelním kloubu, kde byla užita celková anestézie (CRP elevace 0.02±0.31) ve srovnání se skupinou operovaných ve spinální anestézii (CRP elevace 4.6±4.1, P<0.01). Analýza ostatních faktorů, t.j. časové prodlevy mezi úrazem a operací, výchozí hladina kreatininu, anamnéza ICHS, nevykázaly signifikantní vztah se změnami hodnot zánětlivých markerů.

5. Diskuse

Studie analyzuje odpověď zánětlivých markerů a profaktorů tromboembolické nemoci po výkonech na kyčelním kloubu pro zlomeninu nebo koxartrózu. Potvrzuje vysoký práh změn u nemocných v obou skupinách, a sice elektivního i akutního výkonu na kyčelním kloubu. Velké změny spojené s tvorbou krevních sraženin během akutního traumatu a operačního výkonu jsou spojeny se změnami počtu trombocytů, poklesem hladin D–dimerů a fibrinogenu bezprostředně po operaci, které dále přetrvávají 48 hodin po výkonu /16/. Elevace počtu THR a fibrinogenu ve vzorku odebraném 7 dnů po výkonu potvrzuje významnou prokoagulační

reakci vyskytující se v tomto stadiu pooperační nemoci. Nejvyšší hladiny FBG a D-dimerů byly pozorovány ve skupině IC pacientů, a to i přesto, že jeden nemocný s manifestovanou hlubokou žilní trombózou byl ze statistického vyhodnocení vyřazen.

Velké výkony na kyčelním kloubu jsou spojeny s očekávanou zánětlivou odpovědí ve všech skupinách, kdy mírná leukocytóza je spojena s elevací tradičních markerů zánětu.

Byl pozorován náhlý nárůst hladin CRP, zatímco elevace ORM je výrazně pomalejší, hladiny transferinu klesají náhle po operaci ve všech třech skupinách. Stejně jako hladiny koagulačních markerů CRP a ORM byly signifikantně vyšší u pacientů v IC skupině, a to již před operací s významným nárůstem po výkonu.

Výrazně významnější zánětlivá odpověď u nemocných s intrakapsulární frakturou ve srovnání se skupinou pacientů s extrakapsulární bezprostředně po traumatu, o které svědčí vysoké hladiny CRP a ORM, je první opravdu překvapující zjištění studie. Všeobecně se předpokládá významnější trauma spojené s extenzivním krvácením u zlomenin trochanterického masivu, tedy u zlomenin EC skupiny. Jedním z možných vysvětlení je v naší studii vyšší věk sledovaných nemocných, který ovlivňuje jejich zánětlivou reakci. Toto pozorování je podporováno negativní korelací pohybu hladin WBC a CRP v závislosti na věku pacientů, i když některé studie tento vztah nepotvrzují. Dalším vysvětlením může být trauma kloubní synovie, tkáně s velmi dobrým prokrvením, u intrakapsulárních zlomenin.

Nález pooperačního nárůstu zánětlivých markerů velmi dobře koreluje s výsledky studie publikovanou Neumaierem a spolupracovníky /12/, která prokazuje nejvyšší nárůst hladin CRP u pacientů, kde byla k léčení užita totální náhrada kyčelního kloubu nebo hemiarthroplastika, lehce nižší hladiny po syntéze provedené proximálním femorálním hřebem a nejnižší po užití kanalizovaných šroubů. Toto je ve shodě s námi pozorovanou maximálně vyjádřenou zánětlivou odpovědí u pacientů v IC skupině léčenými totální nebo cervikokapitální náhradou a představuje i možné vysvětlení proč hladiny zánětlivých markerů vykazují podobnou dynamiku ve skupině EL a EC pacientů, kde synoviální úrazové trauma chybí. Kanalizované šrouby vzhledem k pokročilému věku nemocných v našem souboru nebyly užity.

Další významné zjištění studie je průkaz bifázické odpovědi hladin sP-selektinu a sE-selektinu které významně klesají bezprostředně po operaci a dosahují minimálních hladin 48 hodin po výkonu. Solubilní molekuly jsou produkovány aktivovanými destičkami a buňkami endothelia, bylo by možno spíše očekávat jejich elevace po operaci a traumatu, které je jistě spojené s výrazným vaskulárním poraněním, aktivací destiček a zánětlivou odpovědí.

Nález poklesu hladin adhesivních molekul je rovněž v rozporu s pozorovaným nárůstem jejich hladin při akutní bolesti /17/.

Možných vysvětlení se nabízí několik.

Část sP-selektinu může být vázána na vazebný faktor sP–selektin glykoproteinový vazebný faktor-1(PSGL-1), produkovaný aktivovanými leukocyty, dále se může sP-selektin vázat při agregaci trombocytů s vytvářením silně stabilních konglomerátů /18/. Tato hypotéza je částečně podpořena s pozorovanou nevýraznou korelací mezi poklesem počtu destiček a změnami hladin sP-selektinu po operaci. Dále může být produkce sP-selektinu potlačena podáváním antikoagulancií tlumících produkci trombinu spolu s interleukinem-1 a TNF alfa. Následně po sedmi dnech hladiny sP- selektinu narůstají zpět na původní hodnoty, podobně jako u pacientů po hluboké žilní trombóze, popisované ve studii Blanna a spolupracovníků /19/.

sE-selektin je endoteliální cytoadhesivní vazebná molekula leukocytů vaskulárního endothelia, jež je produkována aktivovanými buňkami endothelia, a proto pokles jejích hladin, navzdory předpokládanému nárůstu v terénu vaskulárního traumatu, je obtížné vysvětlit.

Ve studii byly hladiny sE-selektinu nezávisle spojeny s poklesem hemoglobinu po výkonu a negativně s distribucí transfuzí což mohlo být způsobeno mírou hemodiluce. Hemodiluce může být nejpravděpodobnější příčinou pozorované bifázické odpovědi. Hladiny hemoglobinu a hematokritu neodrážejí nutně akutně reálné krevní ztráty, je zde částečná protiváha mezi hemokoncentrací při podávání transfuzí na jedné straně a hemodilucí při volumo-resuscitaci na straně druhé.

Pro další vysvětlení bifázické odpovědi byl podrobně zkoumán vliv dalších faktorů, zahrnujících časovou prodlevu před operací, typ anestézie, pozitivní předoperační anamnézu ischemické nemoci srdeční, stavu renálních funkcí. Nebyla nalezena žádná signifikantní vazba, i když studie je do jisté míry limitována relativně malým počtem pacientů v jednotlivých podskupinách.

Intercellulární adhesivní molekula-1 (sICAM-1) je adhesivní protein přítomný na povrchu endoteliálních buněk a leukocytů. Tento protein zprostředkuje adhesi a transmigraci leukocytů přes endothelium. Byl pozorován přechodný pokles hladin ve skupině EC a EL paralelní s mírou dynamiky WBC. Pravá příčina této reakce je nejasná a vysvětlení by bylo čistě spekulativní.

Za zmínku stojí protichůdné změny hladin sP-selektinu a D-dimeru po operaci. sP-selektin je promptně distribuován po traumatu do cévní stěny a ovlivňuje vznik hluboké žilní

trombózy /20/. Z toho důvodu se zdá být slibným a senzitivním markerem tromboembolické nemoci /21/. Ve studii byl pozorován rapidní pokles sP-selektinu v případě pacienta se symptomatickou hlubokou žilní trombózou, zatímco hladina D-dimerů byla elevována.

Toto zjištění je ve shodě s nálezy Božiče a spolupracovníků /22/.

Jednou z hlavních limitací studie je rozdílný věk pacientů v jednotlivých skupinách, avšak pacienti byli řazeni po sobě tak, jak podstupovali chirurgický výkon, takže studie odráží reálnou klinickou praxi. Další limitací studie je relativně malé množství pacientů ve skupinách, nicméně pozorované změny jsou konzistentní ve skupinách a v čase. Hlavním důvodem je limitace studie rozdělením na pacienty, kteří byli operováni v prvních 24 hodinách a na pacienty operované odloženě. Tam je nárůst komplikací u odloženého operování, kdy je pak obtížné stanovit, které komplikace jsou připisovány opožděným operacím, které imobilizačnímu traumatu, případně nárůstu rizika tromboembolické nemoci (TEN) a vlivu komorbidit /23,24,25/.

6. Závěr

Tato studie prokazuje signifikantní zánětlivou reakci u pacientů se zlomeninami horního konce stehenní kosti a významnou zánětlivou odpověď u neodkladných i elektivních výkonů na kyčelním kloubu.

Poúrazová i pooperační odezva je nejmarkantnější ve skupině nemocných s intrakapsulárními frakturami zřejmě v důsledku synoviálního traumatu. Byl pozorován paradoxní pooperační pokles sP-selektinu a sE-selektinu, což může být částečně vysvětleno pooperační krevní ztrátou a následnou hemodilucí při volumo-resuscitaci. Rapidní pokles sP-selektinu v korelaci se vznikem DVT značí výtěžnost jeho monitorace při laboratorní diagnostice hluboké žilní trombózy. Studie dále dokladuje provázanost procesu zánětlivé odpovědi a stavu koagulace.

2. Materiál a metodika druhého souboru

2.1 Úvod

Ve druhé skupině, po rozšíření souboru nemocných byla hodnocena časná zánětlivá odpověď monitorací WBC, CRP a dynamiky IL-6 ve vzorcích odebraných 1-2 hodiny před operací, dále 4 a 48 hodin, 7 a 21 dnů po operaci u skupiny 125 pacientů, kteří podstoupili

výkon na kyčelním kloubu pro zlomeninu nebo coxarthrózu. Z toho bylo u 69 pacientů, jejichž průměrný věk činil 78±9 let, provedena osteosyntéza pro extrakapsulární zlomeninu, další podskupinu tvořilo 35 pacientů, kterým byla implantována cervikokapitální nebo totální náhrada kyčelního kloubu pro intrakapsulární zlomeninu a poslední podskupinu tvořilo 21 nemocných po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu pro coxarthrózu.

Ve většině studií jsou k monitoringu zánětlivé odpovědi spuštěné traumatem /26/užívány tradiční proteiny akutní fáze, zejména CRP./27,28/ Jiné markery, včetně interleukinu 6 jsou užívány zřídka/29,30/. IL-6 je pleiotropní cytokin, hrající klíčovou roli v zánětlivé odpovědi, indukuje tvorbu CRP, fibrinogenu, sérového amyloidu a dalších mediátorů zánětu. Dále interleukin 6 podporuje diferenciaci B buněk a trombogeneze. IL-6 také indukuje endoteliální expresi adhesivních molekul a diferenciaci monocytů /31,32/.V důsledku synoviálního zánětu a poškození periartikulární chrupavky, kostní resorpce a destrukce, roste jeho role rovněž u pacientů s koxartrózou a při chirurgických výkonech přímo na kyčelním kloubu.

Studie Belooseskiho a spolupracovníků /33/ prokazuje závislost mezi hladinami CRP a IL-6 a pooperačními komplikacemi včetně mentálního postižení u nemocných po operacích fraktur kyčelního kloubu. Zatímco tato studie prokazuje klíčovou roli interleukinu 6 v akutní zánětlivé odpovědi na trauma, přináší pouze málo informací o dynamice hladin IL-6, neboť sledování končí 48 hodin po operaci, takže jeho role může být dále jen předpokládána. Cílem této studie byla sledování hladin interleukinu 6 u pacientů po výkonu na kyčelním kloubu a jejich změny jednak v časném pooperačním období a dále až do doby 3 týdnů po výkonu.

2.2 Materiál a metodika

Sledováni byli pacienti operovaní ve Všeobecné fakultní nemocnici Praha, splňující následující kritérium: operační výkon na kyčelním kloubu pro monotrauma nebo osteoartrózu.

Do studie byli zařazeni podle délky prodlevy mezi časem traumatu a operace a dále dle komorbidit.

Pacienti byli opět rozděleni do tří podskupin. Nemocní u nichž byla provedena:

1. osteosyntéza (OS)
2. hemiartroplastika – cementovaná CEP (HA)
3. urgentní totální náhrada kyčelního kloubu (UA) a elektivní náhrada kyčelního kloubu (EA)

U pacientů byl opět sledován typ výkonu, počet krevních převodů, čas do mobilizace a pooperační komplikace, zejména vznik hluboké žilní trombózy v pooperačním období.

Všichni pacienti byli preventivně antikoagulováni nízkomolekulárním heparinem nebo fondaparinem v dávce vztažené na hmotnost a renální funkce pacienta. Vzorky pro laboratorní analýzu byly odebírány 1-2 hodiny před výkonem, dále 4 a 48 hodin po výkonu, 7 a 21 dnů po výkonu.

2.3 Laboratorní analýza

Krevní vzorky byly odebírány z kubitální žíly do Vacutaineru TM (Becton Dickinson Rutheford, USA), obsahujícího 0.129M citrát pro koagulační analýzu, K3EDTA pro měření haemogramu a SSTR II separátoru s tixotropním polymerem pro analýzu proteinů akutní fáze ELISA testem.

Vzorky pro ELISA testy byly skladovány maximálně 2 měsíce při teplotě minus 80°C. Haemogram byl stanovován na analyzéru COULTER LH 750 (Beckman Coulter Fullerton USA).

IL-6 byl stanovován kitem Quantikine Human IL6HSK. Absorbance v ELISA testu byla měřena na analyzéru Microplate Reader TM analyser (Dynatech laboratoriem, Chantilly, USA).

Hladiny CRP byly stanovovány nefelometricky s reagentem CPhsCRP na analyzéru BNII (Dade Behring, Marburg, Germany).

2.4 Statistická analýza

V tomto souboru byla data analyzována statistickým souborem SAS JMP 6.0.3., variabilita ve skupinách byla porovnávána metodou RANOVA a párovým t-testem, rozdíly mezi skupinami metodou ANOVA a nepárovým t-testem pro spojité proměnné a Mann-Whitneyovým testem pro neparametrickou distribuci. Statistický $\chi 2$ test byl užit pro dichotomickou variabilitu. Statistická hladina významnosti byla stanovena na 0.05.

3 . Výsledky druhého souboru

Do uvedené studie bylo zařazeno celkem 125 pacientů po výkonu na kyčelním kloubu ve Všeobecné fakultní nemocnici Praha, z toho 35 nemocných s intrakapsulární zlomeninou, 69 osob s extrakapsulární zlomeninou a 21 pacientů po elektivní implantaci totální náhrady kyčelního kloubu. Celkem sedmadvaceti nemocným s intrakapsulární zlomeninou byla urgentně implantována cervikokapitální náhrada (HA) a osmi pacientům totální náhrada kyčelního kloubu (UA). Nemocní s extrakapsulární frakturou byli léčeni ve dvou případech

syntézou dynamickým kyčelním šroubem (DHS), Enderovou osteosyntézou v osmi případech a syntézou proximálním femorálním hřebem ve zbylých 59 případech. U elektivních výkonů byla užita celocementová endoprotéza ve třech případech, necementová ve dvou a hybridní endoprotéza ve zbylých 16 případech.

Tabulka 2: Obecná charakteristika studované populace

	Osteo-syntéza (n=69)	Hemi-arthro-plastika (n=27)	Urgentní totální arthro-plastika (n=8)	Elektivní arthro-plastika (n=21)	Hodnota parametru P (ANOVA či $\chi 2$)
Muži - počet (%)	39 (56.5 %)	18 (66.7 %)	3 (37.5 %)	12 (57.2 %)	0.52
Věk (roky)	81.2±8.4	81.8±5.4	64.8±7.2	69.4±7.2	<0.0001
Typ anestézie					
Endotracheální - počet (%)	17 (24.6 %)	6 (22.2 %)	3 (37.5 %)	9 (42.9 %)	0.24
Epidurální - počet (%)	22 (31.9 %)	9 (33.3 %)	2 (25.0 %)	9 (42.9 %)	
Spinální - počet (%)	30 (43.5 %)	12 (44.5 %)	3 (37.5 %)	3 (14.2 %)	
Předoperační časová prodleva					
Průměr ± STD (hodiny)	19.9±25.2	31.7±46.2	38.8±52.1	NA	0.20
Medián a rozsah (počet hodin)	9.5 (3-120)	8 (2 – 144)	18.5 (4 – 140)	NA	
Počet transfúzí krve	1.8±1.6	1.2±1.4	1.7±1.3	2.6±1.8	0.02
Doba podávání infuzních roztoků (dny)	5.1±2.2	5.4±2.2	5.1±3.6	3.1±1.7	0.002

Tabulka 2 shrnuje základní údaje o operovaných osobách včetně typu použité anestézie, množství krevních převodů a náhradních roztoků.

Nemocní, kteří byli indikováni k totální náhradě kyčelního kloubu pro zlomeninu, byli signifikantně mladší, než skupina pacientů s indikací totální náhrady pro koxartrózu včetně skupiny nemocných, indikovaných k osteosyntéze pro exktrakapsulární zlomeninu (protože artroticky změněný kloub je méně náchylný ke zlomenině). Nebyly nalezeny statisticky významné změny v četnosti pohlaví pro jednotlivé typy zlomenin, časové prodlevy před operací a typu užité anestezie. Krevní převody byly četnější u nemocných po elektivní implantaci, včetně autotransfúzí, volum resuscitace byla nejvyšší u nemocných po hemiarthroplastice kyčelního kloubu.

Během 30 pooperačních dnů zemřeli pouze 3 pacienti. Z toho 2 zemřeli 8. a 12. pooperační den na kardiorespirační selhání v důsledku pokročilé ischemické nemocní srdeční a 1 pacient na hemorrhagický šok při krvácejícím peptickém gastroduodenálním vředu. Dalších pět nemocných zemřelo v průběhu dalších dvou měsíců, z toho tři na kardiální selhání, jeden na renální selhání a jeden pacient v důsledku pneumonie.

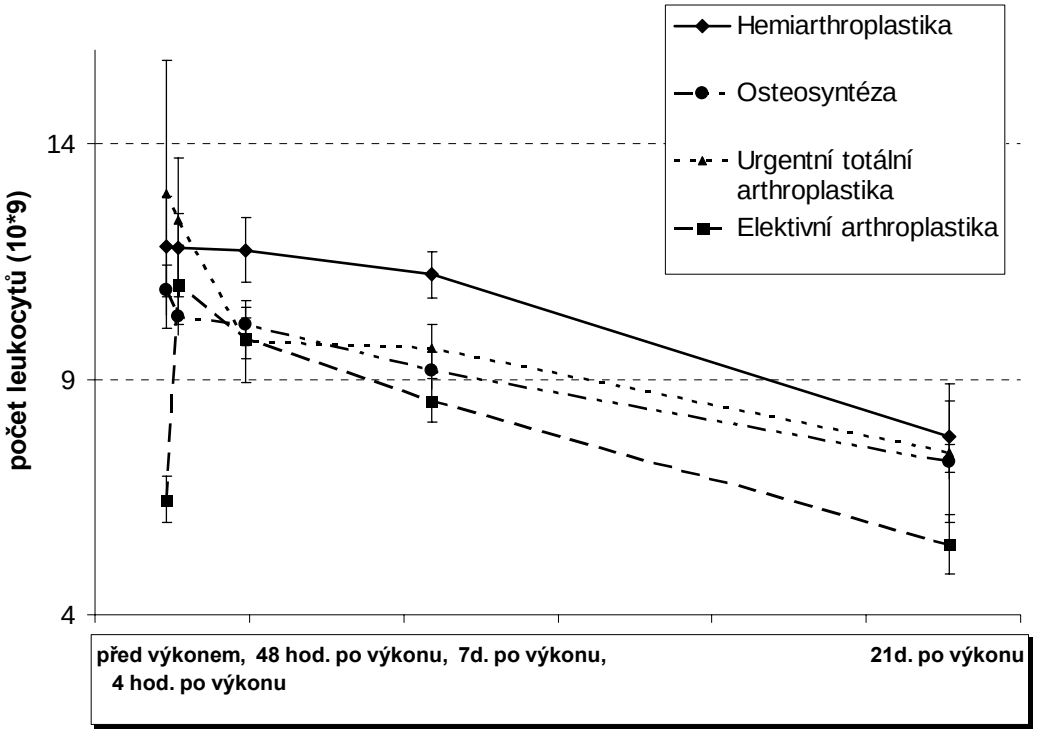
Z pooperačních komplikací bylo v souboru pozorováno 1x masivní časné pooperační krvácení s nutností chirurgické revize, 7x mírné krvácení zvládnuté konzervativně. 1x transitorní ischémie mozku, 1x nefatální infarkt myokardu, 1x hypertenzní krize, 2x kritická končetinová ischémie, 2 případy hluboké žilní trombózy, 2 případy „deep" infektu, 2x pooperační cholecystitida, 1x pooperační luxace endoprotézy s nutností chirurgické revize a 1 případ pooperační střevní neprůchodnosti rovněž indikovaný k chirurgické revizi s nálezem pseudoobstrukce.

Tabulka 3. Vrcholové hladiny bílých krvinek (WBC), C-reaktivního proteinu (CRP), a interleukinu 6 (IL-6) v závislosti na výskytu operačních komplikací.
Ostatní komplikace zahrnují: 4 kardiovaskulární příhody, 2 případy hluboké žilní trombózy, 2 připady cholecystitidy, 2 případy závažnějších infekčních komplikací, 1 případ luxace protézy a 1 případ střevní obstrukce * - ANOVA $p<0.05$ vs. jiné skupiny.

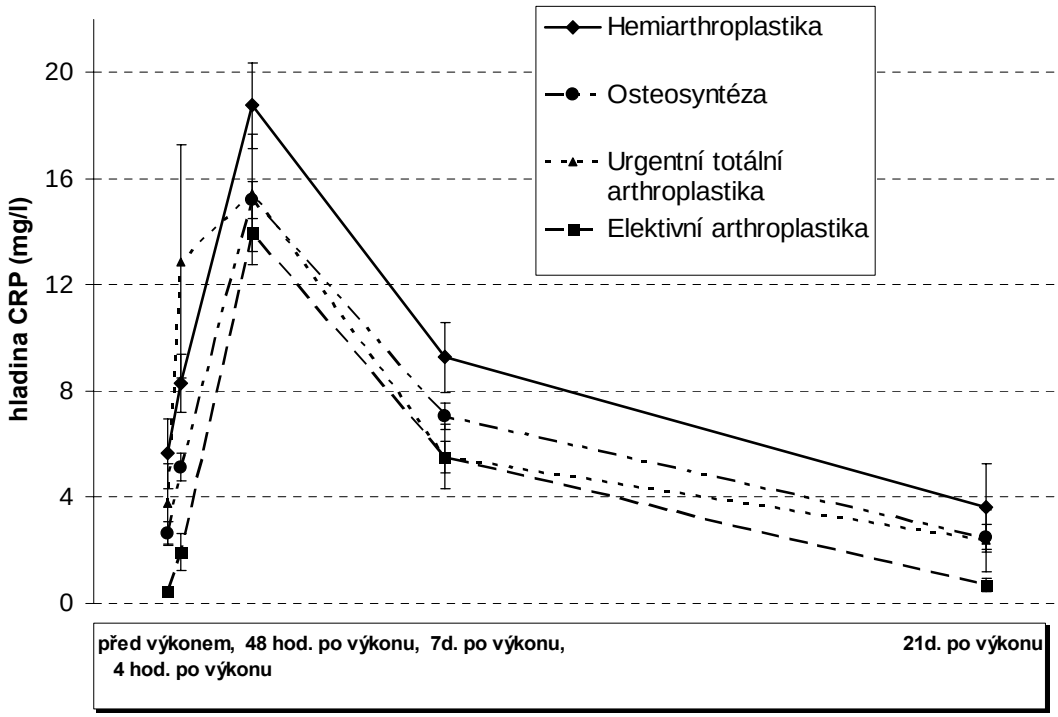
Komplikace	počet	Vrcholová hladina WBC	Vrcholová hladina CRP	Vrcholová hladina IL-6
Zcela bez komplikací	96	11.4 ± 3.5	15.3 ± 5.8	151.1 ± 101.2
Smrt (do 2 měsíců od operace)	8	8.0 ± 2.2*	21.9 ± 7.1*	158.0 ± 66.5
Velké či střední krvácení	8	8.8 ± 1.7	15.1 ± 4.7	281.0 ± 311.8*
Ostatní komplikace	13	10.8 ± 3.8	15.9 ± 9.3	189.9 ± 94.6

V tabulce 3 jsou prezentovány vysoké hladiny CRP a nízké hladiny WBC u pacientů, kteří následně zemřeli v průběhu dvou pooperačních měsíců a dále vysoké hladiny IL-6 u nemocných se signifikantně vyššími pooperačními krvácivými komplikacemi.

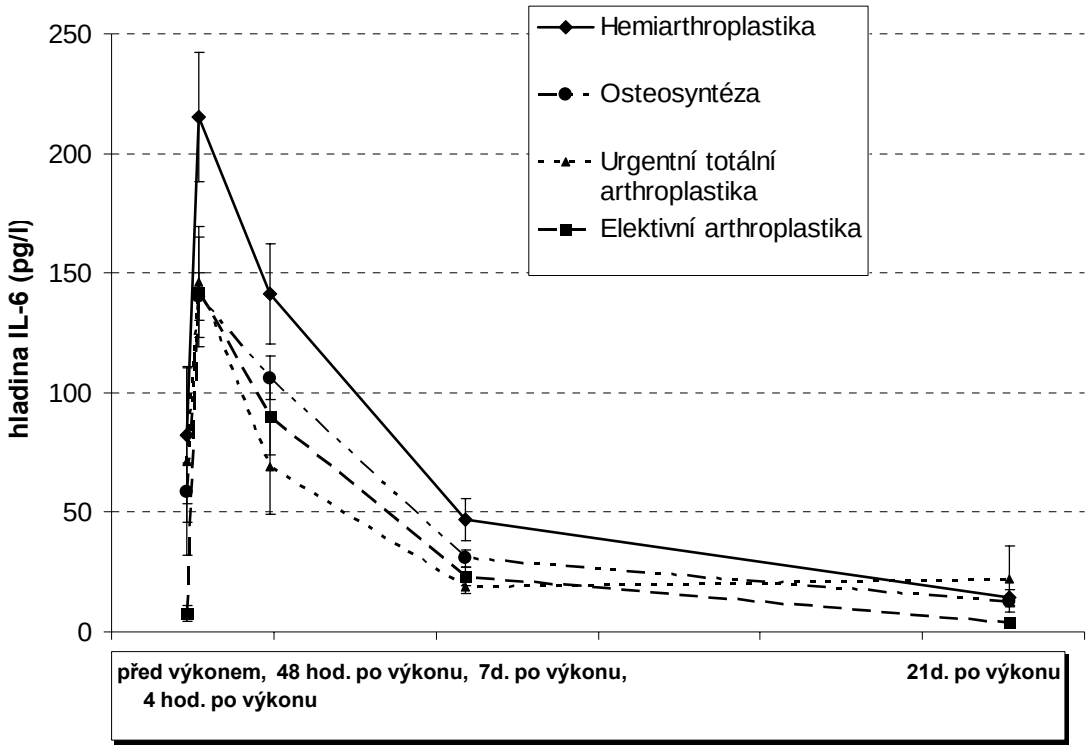
GRAF 5a: Časový průběh hladin bílých krvinek (WBC) v krvi



GRAF 5b: Časový průběh hladin CRP v krvi



GRAF 5c: Časový průběh hladin IL-6 v krvi

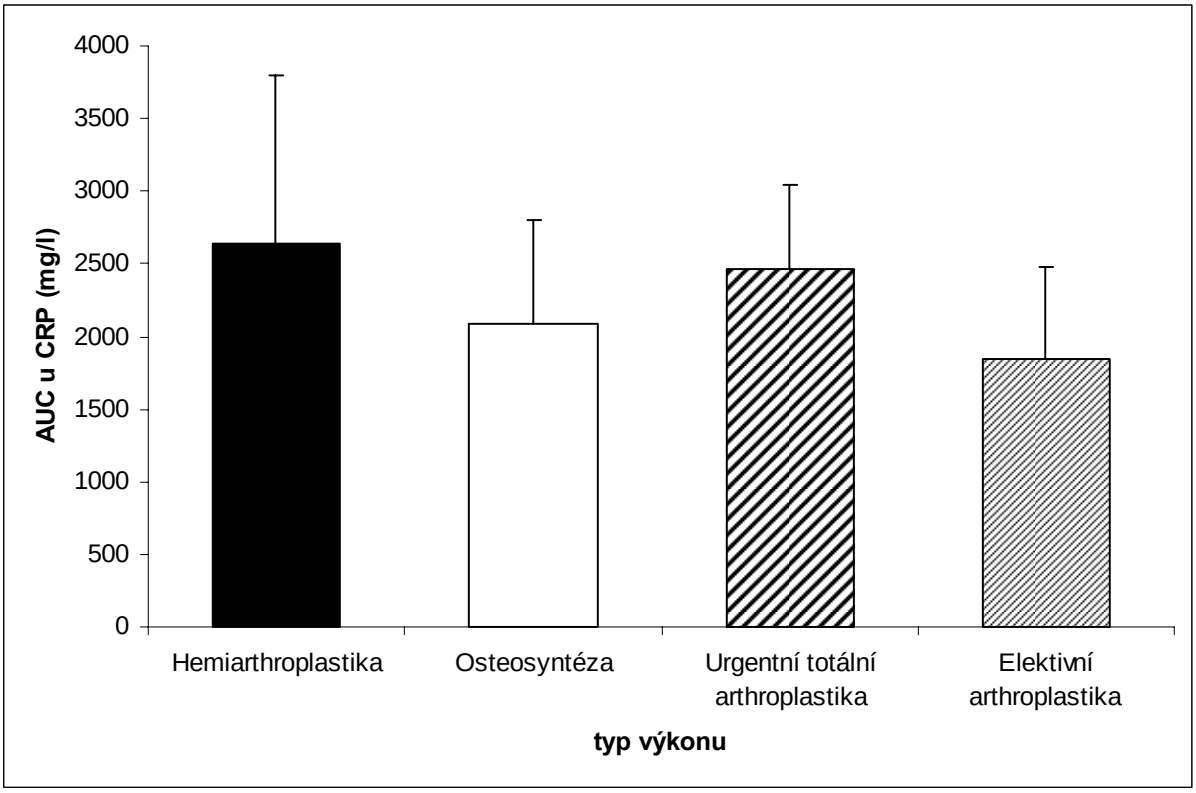


Na grafech 5b resp. 5c jsou patrny významně vyšší hladiny CRP resp. IL-6 u nemocných s intrakapsulární frakturou, u nichž byla provedena hemiarthroplastika. Tito nemocní měli nejvyšší hladiny obou zánětlivých markerů ve všech vzorcích. Hladina interleukinu 6 prudce narůstá bezprostředně po operaci, zatímco CRP kulminuje ve vzorcích odebraných 48 hodin po operaci.

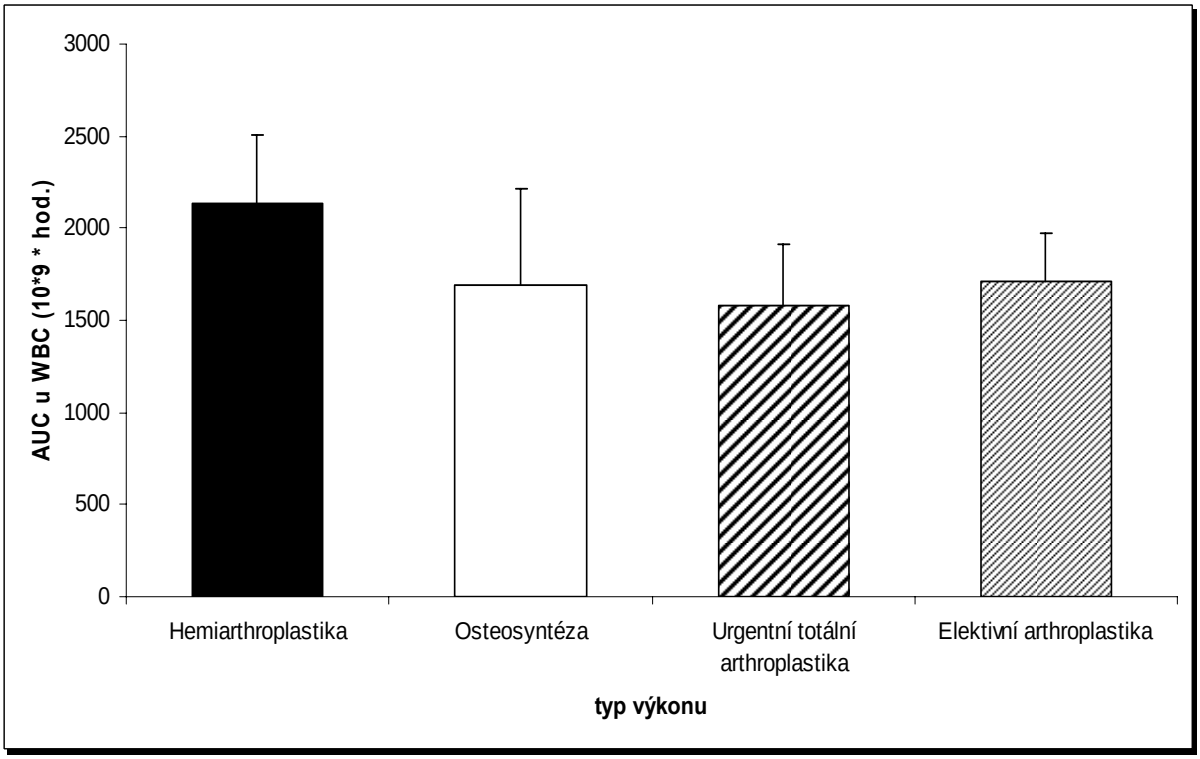
Předoperační hodnoty CRP byly vyšší u nemocných se zlomeninami všech typů v porovnání se skupinou nemocných s elektivním výkonem. Ve druhém vzorku bezprostředně po operaci WBC klesají ve skupinách pacientů s frakturou, zatímco ve skupině elektivních výkonů narůstají, přičemž není rozdílu mezi skupinami. Ve vzorcích odebraných 48 hodin a 7 dnů po operaci nemocní po hemiarthroplastice mají významně vyšší hladiny WBC ve srovnání se skupinou nemocných po osteosyntéze a skupinou po elektivním výkonu na kloubu.

V posledním vzorku odebraném 3 týdny po operaci není statisticky významného rozdílu mezi skupinami u všech sledovaných markerů.

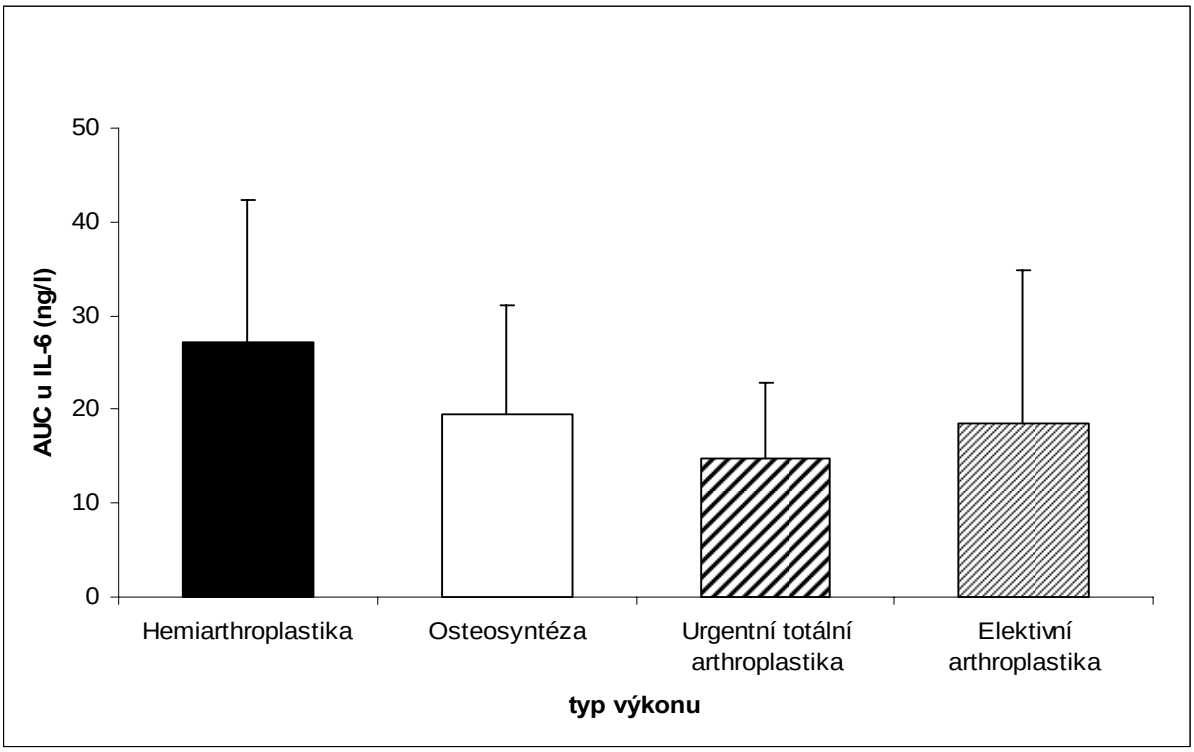
GRAF 6a: Plocha pod křivkou (AUC) u CRP



GRAF 6b: Plocha pod křivkou (AUC) u bílých krvinek (WBC)



GRAF 6c: Plocha pod křivkou (AUC) u IL-6



Na grafech 6a, 6b, a 6c je znázorněno srovnání celkové zánětlivé reakce měřením plochy pod křivkou, konkrétně AUC u CRP, WBC a interleukinu-6 do 7. pooperačního dne. Plocha pod křivkou IL6 a WBC je největší u nemocných ve skupině HA ve srovnání s ostatními skupinami. Je zde slabá, avšak signifikantní korelace mezi plochami pod křivkou u interleukinu 6 s plochami u CRP a WBC (r= 0,37, p=0,0002).

K vyhodnocení faktorů ovlivňujících hladiny zánětlivých markerů byla použita multivariační statistická analýza.

Typ zlomeniny a věk ovlivňuje nárůst hladiny IL-6 nad střední hodnotu (130 pg/l) ve vzorku odebraném 4 hodiny po operaci, hladina není ovlivněna pohlavím ani typem anestézie ve skupinách s intra- a extrakapsulární zlomeninou.

Pro CRP byla analýza užita u vzorku odebraného 4 hodiny po operaci. Pouze skupina nemocných s intrakapsulární zlomeninou byla spojena se signifikantně vyšším počtem nárůstem nad střední hodnotu. Pro WBC nebyla nalezena signifikantní asociace u intra- ani extrapsulárních zlomenin.

IV. DISKUSE

1. Časový průběh zánětlivé odpovědi po operaci

Nejvýznamnějším zjištěním studie je průkaz časné, strmé elevace solubilního IL-6, předcházejícího nárůstu dalších zánětlivých markerů u nemocných po výkonu na kyčelním kloubu. Toto zjištění je ve shodě s předcházejícími studiemi u pacientů po velkých výkonech v dutině břišní /34/, výkonech na aortě /35/ a v několika málo studiích zabývajících se výkony na kyčelním kloubu /36/. Vrchol hladin IL-6 klesá strmě časně po výkonu. Zatímco hladiny WBC jsou u traumatizovaných nemocných nejvyšší předoperačně, nárůst hladiny IL-6 pozorujeme až v souvislosti s výkonem. Nález pozdější (48 hod) kulminace hladiny CRP je v souladu s prokázaným faktem, že IL-6 je jedním z nejsilnějších aktivátorů jeho produkce.

Pokles všech zánětlivých markerů 3 týdny po operaci prakticky k normálním hodnotám je rovněž významným zjištěním pro další léčbu nemocných po výkonu na kyčelním kloubu.

IL-6 rovněž hraje významnou roli pro přechod akutní zánětlivé odpovědi do chronicity /37/. Ačkoli není jasné, zda akutní trauma jako je výkon na kyčelním kloubu může přímo přivodit kardiovaskulární inzult při indukované a déletrvající subklinickém zánětu, vztah mezi vyššími hladinami CRP a IL-6 a insulinovou resistencí a atherosklerózou byl opakovaně prokázán /38,39/.

2. Zánětlivá reakce u jednotlivých typů výkonu na kyčelním kloubu

Ve většině studií koreluje nárůst hladiny IL-6 s rozsahem traumatu a extenzivitou chirurgického výkonu. Nejvíce vyjádřené elevace byly pozorovány u pacientů s prolongovanou tkáňovou ischémií./40,41,42,43/ Ve shodě s tímto závěrem studie potvrzuje výsledky předchozího pozorování, kdy pacienti s intrakapsulární zlomeninou indikovaní k hemiarthroplastice kyčelního kloubu, měli nejvyšší hladiny CRP a dalších zánětlivých markerů. Tento nález je rovněž ve shodě se studií Neumaiera /27/, který rovněž prokázal nejvýznamnější zánětlivou odpověď u pacientů po hemiarthroplastice nebo totální náhradě kyčelního kloubu pro intrakapsulární zlomeninu v porovnání se skupinou po osteosyntézách pro extrakapsulární frakturu. Vysvětlení tohoto pozorování je pravděpodobně komplexní a odráží nejen typ traumatu a výkonu. Bylo opakovaně prokázáno, že místní produkce IL-6 může být významnějším faktorem než systémový nárůst solubilní formy . Tato hypotéza je podpořena průkazem vyšší všeobecné zánětlivé odpovědi měřením plochy pod křivkou u

IL-6 a CRP, která je větší u pacientů po elektivním výkonu na kyčelním kloubu bez předchozího traumatu, než u nemocných s extrakapsulární frakturou, tedy bez synoviálního traumatu/44/

3. Korelace věku a hodnot IL-6

Multivariační statistická analýza prokazuje signifikantně vyšší odpověď hladin IL-6 u starších nemocných. Podobný závěr mají i předchozí studie porovnávající laparoskopickou a konvenční cholecystektomii, které prokazují významný nárůst hladin IL-6 pouze u starších pacientů po konvenčním výkonu./45/

Dalším zřetele hodným závěrem studie je nález souvislosti vyšších hladin IL-6 u nemocných s následnými pooperačními komplikacemi včetně progrese do sepse a multiorgánového selhání. Tyto závěry je však nutno částečně revidovat s vědomím, že staří nemocní jsou přirozeně ohroženi větším počtem pooperačních komplikací.

4. Další faktory ovlivňující zánětlivou odpověď

Z praxe existuje všeobecný předpoklad, že typ anestézie použité při operaci může mít vliv na indukci nebo supresi zánětlivé odpovědi. V souladu se studií Clementsena a spolupracovníků /30/ neprokazuje tato studie významný rozdíl zánětlivé odpovědi mezi celkovou a svodnou anestézií. Rovněž v souladu s dalšími pracemi nebyla prokázána souvislost mezi pohlavím a intenzitou SIRS/46/ Je ovšem třeba předpokládat významnější odpověď při odloženém operování a prolongovaném operačním traumatu.

5. Vztah mezi množstvím komplikací a hladinami zánětlivých markerů

Ačkoli je studie limitována poměrně malým počtem pozorovaných komplikací, prokazuje významný vztah mezi hladinami markerů a pooperačními komplikacemi.

Signifikantně vyšší hladiny CRP 48 hodin po výkonu, spolu s nízkým počtem WBC byly nalezeny u pacientů, kteří zemřeli v průběhu 2 měsíců po operaci. Vyšší hladiny IL-6 byly pozorovány u pacientů, u nichž došlo v pooperačním období ke klinicky významnému pooperačnímu krvácení. Tyto nálezy jsou rovněž ve shodě se studiemi Belooeskyho/33/ a

spolupracovníků a Akkoseho/47/ který prokazuje vyšší hladiny IL-6 u nemocných s posttraumatickým hemorrhagickým šokem.

6. Limitace studie

Největší limitací studie je heterogenní charakter souboru s nehomogenní distribucí věku mezi skupinami. Cílem však bylo zařazení pacientů tak, jak přicházejí v každodenní praxi.

Další limitací je absence monitorování stupně obezity jako dalšího faktoru, který má vliv na hodnoty hladin IL-6./48/ Bohužel u mnoha pacientů máme pouze hrubý odhad hmotnosti při příjmu, přesné měření vzhledem k mobilitě není možné a jiné parametry měření hmotnosti nejsou standardně při příjmu traumatologických nemocných sledovány.

V. ZÁVĚRY

Studie prokazuje časný pooperační vzestup IL-6, který předchází elevaci hladiny CRP.

Dalším podstatným nálezem je průkaz největší zánětlivé odpovědi u nemocných s intrakapsulární frakturou ukazující na významnou roli traumatizované synovie při produkci zánětlivých induktorů.

Dále je pak prokázána významná závislost produkce IL-6 na věku nemocného a prognostický význam některých markerů u pooperačních komplikací.

VI. VÝSTUPY PRÁCE PRO KLINICKOU PRAXI

Ze závěrů obou provedených studií vyplývá jednoznačně nejvyšší zánětlivá odpověď u pacientů s intrakapsulárními zlomeninami v oblasti kyčelního kloubu při traumatu synovie, tyto zlomeniny jsou obecně považovány za „benignější“ než zlomeniny trochanterického masivu s rozsáhlejší tkáňovou devastací a úrazovým krvácením. U pacientů s touto „vysokou“ zlomeninou je proto přístup k léčbě méně invazní a tlak na časné operování není tak vyjádřen jako u zlomenin trochanterických. Ve světle prokázaných skutečností by měl být tento trend

revidován a zlomeninám tohoto typu by měla být věnována jistě stejná pozornost, jako zlomeninám trochanterickým.

Obecně u všech typů zlomenin horního konce stehenní kosti je nutné porovnávat profit časného operování i za cenu intenzivní perioperační a následné pooperační péče před operováním odloženým u takzvaně připraveného pacienta, kdy výsledek u opožděného operování vychází pro pacienta nepříznivě.

Hladiny zánětlivých markerů se normalizují do 3. týdne po operaci a navozený prokoagulační stav přetrvává po dobu šesti týdnů, pacienti po velkých výkonech na kyčelním kloubu by měli být tedy po tuto dobu sledováni i po eventuelním překladu z akutního lůžka na rehabilitační nebo lůžko následné péče. Nestačí věnovat zvýšenou pozornost těmto nemocným do doby mobilizace, rovněž je nutné provádět do doby šesti pooperačních týdnů důslednou farmakologickou prevenci trombembolické nemoci, a to i u pacientů propuštěných do domácího léčení.

Navzdory některým předpokladům studie neprokazuje významný vliv použité anestézie na intenzitu systémové zánětlivé odpovědi, to však jistě není jediné kritérium indikace typu anestézie, který je v kompetenci anesteziologa a samozřejmě vázán i na souhlas pacienta a měl by být diskutován i s chirurgem indikujícím a provádějícím výkon.

Ve shodě s dalšími studiemi byl pozorován vztah mezi hladinami zánětlivých markerů a pooperačními komplikacemi, zejména zvýšené hladiny IL-6 mohou predikovat časné pooperační komplikace. Tato i další studie prokázaly vztah mezi elevovanými hladinami IL-6 a poúrazovým nebo pooperačním krvácením. I když monitoring hladin IL-6 není technicky ani finančně snadno dostupný, jedná se o senzitivní marker, a je tedy ve vybraných případech potencionálně zařaditelný do algoritmu intenzivní peri- a pooperační péče.

Dalším senzitivním markerem pro diagnostiku trombembolické nemoci se jeví sP-selektin. I když jeho rutinní monitoring jistě nelze v dohledné době předpokládat, může být v komplikovaných případech k této diagnostice použit.

Výkony na kyčelním kloubu jsou vždy provázeny významnou a komplexní zánětlivou odpovědí organizmu, a proto i přístup k nim byl měl být komplexní a multidisciplinární s důrazem na časné operování u úrazů a intenzivní peri- a pooperační péči, zejména u vysokověkých nemocných, tedy u nejohroženější skupiny pacientů. Rizikoví nemocní s komplikovanými zlomeninami by měli být ošetřováni na pracovištích, které tyto podmínky svým vybavením a personálním obsazením splňují a jsou schopna ošetřit nemocného i během pohotovostní služby.

VIII. Seznam zkratek

ANOVA	(analysis of variance) analýza rozptylu
APP	(acute phase proteins) proteiny akutní fáze
AUC	(area under curve) plocha pod křivkou
CEP	cervikokapitální endoprotéza
CRP	C-reaktivní protein
DHS	(dynamic hip scrue) dynamický kyčelní šroub
DIC	disseminovaná intravaskulární koagulace
DVT	(deep venous trombosis) hluboká žilní trombóza
EA	elektivní (totální) artroplastika
EC	extrakapsulární
EL	elektivní
FBG	fibrinogen
HA	hemiartroplastika
IC	intrakapsulární
ICAM	(intercellular adhesion molekule) molekula mezibuněčné adheze
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-6	interleukin 6
LMWH	nízkomolekulární heparin
MARS	syndrom smíšené antagonistické odpovědi
MODS	multiorgánová dysfunkce
MOF	(multiple organ failure) multiorgánové selhání
ORM	orosomukoid
OS	osteosyntéza
PFN	(proximal femoral nail) proximální femorální hřeb
RANOVA	(repeated meassurements analysis of variance)
SIRS	(systemic inflammatory response syndrom) syndrom systémové zánětlivé odpovědi
TEP	totální endoprotéza
THR	trombocyty
TNF	(tumor nekrosis faktor) faktor nekrotizující tumory
TRF	transfuze
UA	urgentní (totální) artroplastika
WBC	(white blood cells) leukocyty

IX. Použitá literatura

1. Tošovský V., Stryhal F.: 1982 Dětské zlomeniny. Praha, Avicenum 1982
2. Sarvillinna R.,Pajam“aki J.,Sovelius R., et all.:2002 Bipolar hemiartroplasty in the treatment of hip fracture: are special centres necessary for the optimal outcome? Scandinavian Journal of Surgery 91:181-185
3. Rodop O.,Kiral A.,Kaplan H., Akmaz I., 2002Primari bipolar hemiprosthesis for unstable intertrochanteric fractures.International Ortopaedics/SICOT/26:233-237,
4. Lichtblau Sheldon.: 2002Treatment of Hip Fractures in the Elderly-The Decision Process. The Mount Sinaj Journal of Medicine 69:250-259
5. Carson JL.,Terrin ML.,Barton FB.,et all :1998 A pilot randomized trial comparing symptomatic vs hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. Transfusion 38:522-529
6. Zerahn B.,Olsen C.,Stephensen S., et all. 1998Bone loss after hip fracture is correlated to the postoperative degree of mobilisation.Arch Orthop Trauma Surgery 117:453-456
7. Dirschl DR.,Henderson RC.,Oakley WC., 2002Accelerated bone minerál loss following a hip fracture. Bone 26:79-82
8. Maruna P., 2004 Proteiny akutní fáze. Praha, Maxdorf 2004
9. Parvizi J, Johnson BG, Rowland C, Ereth MH, Lewallen DG. 2001 Thirty-day mortality after elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am ;83-A:1524-8.
10. Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama CM. 2005 The ESCORTE group. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. J Thromb Haemost ;3: 2006-14.
11. Wagner Denisa D. 2005 New links between inflammation and thrombosis arterioscler. Thromb Vase Biol ;25:1321-4.
12. Neumaier M, Metak G, Scherer MA. 2006 C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. Acta Orthop ;77:788-90.
13. Suzuki K, Kawachi S, Sakai H, Nanke H, Morita S.2004 Mini-incision total hip arthroplasty: a quantitative assessment of laboratory data and clinical outcomes. J Orthop Sci ,9:571-5.
14. Larsson S, Thelander U, Friberg S. 1992 C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. Clin Orthop Relat Res ;275:237-42.

15. Ley K.2003 The role of selectins in inflammation and disease. Trends Mol Med ;9: 263-8.
16. Lippi G, Veraldi GF, Fraccaroli M, Manzato F, Cordiano C, Guidi G.2001 Variation of plasma D-dimer following surgery: implications for prediction of postoperative venous thromboembolism. Clin Exp Med ;1: 161-4.
17. Griffis CA, Compton P, Doering L.2006 The effect of pain on leukocyte cellular adhesion molecules. Biol Res Nurs ;7:296-313.
18. Blann AD, Nadar SK, Lip GYH. 2003The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. Eur Heart J ;24:2166-79.
19. Blann AD, Notenboom WMP, Rosendaal FR. 2000 Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? Br J Haematol ; 108: 191-3.
20. Eriksson EE, Xie X, Karlof E, Lundmark K, Rotzius P, Hedin U.2005 Powerful inflammatory properties of large vein endothelium in vivo. Arterioscler Thromb Vase Biol ;25:723-8.
21. Smith A, Quarmby JW, Collins M, Lockhart SM, Burnand KG.1998 Changes in the levels of soluble adhesion molecules and coagulation factors in patients with deep vein thrombosis. Thromb Haemost ; 82:1593-9.
22. Božič M, Blinc A, Stegnar M. 2003 D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis. Thromb Res ;108:107-14.
23. Moran CG, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM.2005 Early mortality after hip fracture: is delay before surgery important? J Bone Joint Surg Am ;87:483-9.
24. Majumdar SR, Beaupre LA, Johnston DW, Dick DA, Cinats JG, Jiang HX. 2006 Lack of association between mortality and timing of surgical fixation in elderly patients with hip fracture: results of a retrospective population-based cohort study. Med Care ;44:552-9.
25. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, Morrison RS, Koval K, Gilbert M, *et al.* 2004Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes. JAMA ;291:1738-43.
26. Bříza J, Kudrna K, Kvasnička J, *et al.* 2002 Acute phase reaction in severe trauma. Sb lék 2:193-202.
27. Neumaier M, Metak G, Scherer MA. 2006 C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. Acta Orthop 77:788-90.

28. Sedlář M, Kudrnová Z, Trča S, Mazoch J, Malíková I, Kvasnička J, *et al.* 2008 Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthrosis or different types of hip fractures. Osteoarthritis Cartilage 16:26-33.
29. Bastian D, Sun J, Danckert Krohn C, Reikerås O. 2007 Immune modulation after total hip surgery. A prospective ex vivo study.Eur Surg Res 39:296-302.
30. Clementsen T, Krohn CD, Reikerås O. 2006 Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery.Scand J Clin Lab Invest. 66(6):535-42.
31. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, *et al.* 1997 Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. Immunity 6:315-325.
32. Dasgupta B, Corkill M, Kirkham B, Gibson T, Panayi G. 1992 Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 19:22-25.
33. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, Hershkovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, *et al.* 2007 Cytokines and Creactive protein production in hip fracture operated elderly patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 62:420-6.
34. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, *et al.* 1994 Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. Cytokine 6:181-6.
35. Baigrie RJ, Lamont PM, Dallman M, Morris PJ. 1991 The release of interleukin-1 beta (IL-1) precedes that of interleukin 6 (IL-6) in patients undergoing major surgery. Lymphokine Cytokine Res 10:253-6.
36. Høgevold HE, Lyberg T, Kähler H, Haug E, Reikerås O. 2000 Changes in plasma IL-1beta, TNFalpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. Cytokine 12:1156-9.
37. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. 2006Arthritis Research & Therapy 8 (Suppl 2):S3
38. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. 2003 IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. Trends Immunol 24:25-29.
39. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J,*et al.* 2001 Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. J Clin Endocrinol Metab 86:1154-9.

40. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furomoto T, Fujii S, et al. 2007 Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. Hypertens Res 30:541-8.
41. Jiang JX, Tian KL, Chen HS, Zhu PF, and Wang ZG. 1997 Plasma cytokines and endotoxin levels in patients with severe injury and their relationship with organ damage. Injury 28:509-513
42. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. 2007 The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. J Trauma 62:1396-403.
43. Seekamp A, Jochum M, Ziegler M, van Griensven M, Martin M, Regel G. 1998 Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. J Trauma 44:874-82.
44. Doss F, Menard J, Hauschild M, Kreutzer HJ, Mittlmeier T, Müller-Steinhardt M, *et al.* 2007 Elevated IL-6 levels in the synovial fluid of osteoarthritis patients stem from plasma cells. Scand J Rheumatol 36(2):136-9.
45. Roumen RM, van Meurs PA, Kuypers HH, Kraak WA, Sauerwein RW. 1992 Serum interleukin-6 and C reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. Eur J Surg. 158:541-4.
46. Ertan T, Keskek M, Kilic M, Gocmen E, Oguz H, Aksaray S, *et al.* 2007 Effects of gender difference in early cytokine levels in trauma patients. Bratisl Lek Listy 108:128-32.
47. Akkose S, Ozgurer A, Bulut M, *et al.* 2007 Relationships between markers of inflammation, severity of injury, and clinical outcomes in hemorrhagic shock. Adv Ther 24:955-62.
48. Gletsu N, Lin E, Zhu JL, Khaitan L, Ramshaw BJ, Farmer PK, *et al.* 2006 Increased plasma interleukin 6 concentrations and exaggerated adipose tissue interleukin 6 content in severely obese patients after operative trauma. Surgery 140:50-7.