

**Динамика показателей перекисного окисления липидов
и антиоксидантной активности у пациентов
с деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава
после тотального эндопротезирования при благоприятном
течении и возникновении нестабильности**

**С.Ю. Истомин, В.Г. Дрягин, Д.Б. Сумная, И.А. Атманский, Е.И. Львовская,
В.А. Садова, М.Ю. Воронков**

***The dynamics of lipid peroxidation and antioxidant activity
measurements in patients with deforming osteoarthritis
of the hip after total endoprosthesis with uneventful course
and in case of hip instability***

**S.Yu. Istomin, V.G. Driagin, D.B. Sumnaya, I.A. Atmansky, E.I. Lvovskaya,
V.A. Sadova, M.Yu. Voronkov**

ФГОУ ВПО «Уральский Государственный университет физической культуры», г. Челябинск
(ректор – д.п.н., профессор Л.М. Куликов)
МУЗ Городская клиническая больница № 3, г. Челябинск (главный врач – к.м.н. О.В. Маханьков)

На базе травматологического отделения МУЗ ГКБ № 3 произведены биохимические исследования уровня липопероксидов и антиокислительной активности у 248 пациентов с благоприятным течением после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и у 53 пациентов с клинко-рентгенологически и интраоперационно подтверждённой нестабильностью эндопротеза. Полученные данные показывают повышение всех категорий липопероксидов у пациентов с деформирующим остеоартрозом. Выявлена различная динамика показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной активности у пациентов с благоприятным течением и с последующим развитием нестабильности компонентов эндопротеза. Выявлено значительное увеличение показателей перекисного окисления липидов при снижении суммарной антиокислительной активности у пациентов с клинко-рентгенологически подтверждённой нестабильностью.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, деформирующий остеоартроз, нестабильность, перекисное окисление липидов, антиокислительная активность, липопероксиды.

Biochemical studies of lipoperoxide level and antioxidant activity in 248 patients with uneventful clinical course and 53 patients with clinically, roentgenologically and intraoperatively confirmed endoprosthesis instability after total endoprosthesis of the hip were performed on the basis of the traumatological department of Municipal Clinical Hospital 3. The data obtained have demonstrated the increase of lipoperoxides of all types in patients with deforming osteoarthritis. The dynamics of lipid peroxidation and antioxidant activity measurements in patients with favorable clinical course was shown to differ from that of patients with subsequent development of endoprosthesis component instability. The substantial increase of lipid peroxidation measurements through the reduction of antioxidant activity was found in patients with clinically and roentgenographically confirmed hip instability.

Keywords: total endoprosthesis of the hip, deforming hip osteoarthritis, instability, lipid peroxidation, antioxidant activity, lipoperoxides.

В патогенезе развития нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава играют роль биомеханические факторы, функциональная нагрузка, местная реакция тканей на материалы протеза, ошибки в оперативной технике, изменение уровня минерализации костной ткани на границе с эндопротезом, замедление скорости кровотока, гиперкоагуляция, поражение сосудистой стенки, вазоконстрикторная реакция, усиливающаяся после операции на пораженной конечности, синовит, играющий ведущую роль в прогрессировании заболевания с массивным выбросом провоспали-

тельных цитокинов [1, 6, 7, 8, 10].

Асептический воспалительный процесс может провоцироваться наличием в полости сустава после операции продуктов деградации протеогликанов, коллагеновых волокон, хрящевых частиц, провоспалительных цитокинов, продуктов износа материалов эндопротеза, нарушенным иммуно-биохимическим фоном основного заболевания и другими факторами [11].

Таким образом, создаются все условия для интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), особенно на фоне снижения ак-

тивности антиоксидантной системы (АОС) [9].

Многокомпонентная АОС ограничивает повреждающие эффекты ПОЛ на клеточном и внеклеточном уровнях. Уровень антиоксидантной активности тканей является интегральным показателем, отражающим содержание в ней различных антиоксидантов [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биохимические исследования проведены у 301 пациента, из них 248 пациентов имели благоприятное течение с отсутствием клинико-рентгенологических признаков нестабильности в период до 5 лет, 53 пациента с нестабильностью. 248 пациентов с благоприятным течением обследованы в сроки до операции, через 1-3 дня после операции, через 10-14 дней после операции, через 3 месяца обследованы 140 пациентов из этой группы. Все 53 пациента с нестабильностью обследованы непосредственно перед операцией ревизионного вмешательства, 18 из них обследованы в сроки до операции первичного эндопротезирования, через 1-3 дня после операции, через 10-14 дней после операции, 10 обследованы через 3 месяца.

Произведено исследование первичных, вторичных, конечных изопропанолрастворимых и гептанрастворимых продуктов липопероксидации в сыворотке крови пациентов.

Произведено исследование антиоксидантной активности 1 (АОА 1), антиоксидантной активности 2 (АОА 2), соответствующих уровню первичных и вторичных липопероксидов в сыворотке крови пациентов.

Контрольная группа здоровых составила 25 человек.

В работе применялись следующие методики исследования:

1. Определение продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах биологического материала производилось спектрофотометрическим методом по И.А. Волчегорскому с соавт. (2000) [2].

Результаты рассчитывали в виде так называемых индексов окисления — E_{232}/E_{220} и E_{278}/E_{220} , которые отражали относительный уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ

Исходя из этого, нами была предпринята попытка проанализировать показатели липопероксидации и антиоксидантной активности у пациентов с деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава после тотального эндопротезирования (ТЭП) при благоприятном течении и при возникновении нестабильности.

соответственно, E_{232}/E_{220} — относительное содержание диеновых конъюгатов, E_{278}/E_{220} — уровень кетодиенов и сопряженных триенов.

2. Определение конечных продуктов перекисного окисления липидов спектрофотометрическим методом по Е.И. Львовской с соавт. (1991) [3].

Относительное содержание шиффовых оснований рассчитывали по отношению поглощения при 400 нм к оптической плотности при 220 нм. (E_{400}/E_{220}). Последняя величина являлась функцией содержания изолированных двойных связей в экстрагированных липидах, которые являются субстратами ПОЛ.

3. Определение интенсивности антиоксидантной системы по Е.И. Львовской (1998) [5].

Окисляемость липидных экстрактов оценивали по соотношению величин оптических плотностей E_{232}/E_{220} , E_{278}/E_{220} , определяемых до и после внесения иницирующей ПОЛ смеси и выражали в процентах по отношению к исходному уровню.

Статистическая обработка материала включала вычисление среднего арифметического (M), ошибки средней (m). Показатель достоверности различий (p) определялся с помощью коэффициента Стьюдента при нормальном распределении. Если наблюдаемый количественный признак не подчинялся нормальному распределению, то использовали непараметрические критерии с использованием коэффициента Уилкоксона.

Вычислялся показатель линейной корреляционной связи Пирсона (r). Обработка материала производилась с помощью лицензионных программ STAT, Microsoft Excel на персональном компьютере. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ при благоприятном течении после тотального эндопротезирования по поводу деформирующего остеоартроза тазобедренного сустава и при нестабильности имплантов представлено в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблиц 1 и 2, в результате проведенного исследования было выявлено повы-

шение показателей всех категорий изопропанолрастворимых липопероксидов у пациентов с деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава не менее чем в 2,52 раза по сравнению с группой контроля. При этом имеется выраженная разница в динамике показателей липопероксидации у пациентов с благоприятным течением и развитием нестабильности в последующем.

Таблица 1

Содержание первичных, вторичных и конечных изопропанолрастворимых продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови у пациентов с благоприятным течением после тотального эндопротезирования по поводу деформирующего остеоартроза тазобедренного сустава

Продукты ПОЛ	Контрольная группа	Пациенты с благоприятным течением			
		До операции ТЭП	После операции ТЭП		
			на 1-3 сутки	на 10-14 сутки	через 3 месяца
ИРПП	0,415±0,03 100 % n=25	1,047±0,048 252±12,6 % n=248	1,129±0,063 272±13,6 % n=248	0,879±0,042 212±10,6 % n=248	0,689±0,028 166±8,3 % n=140
ИРВП	0,317±0,04 100 % n=25	1,029±0,054 324±16,2 % n=248	1,391±0,052 438±21,9 % n=248	0,867±0,04 274±13,7 % n=248	0,374±0,038 118±5,9 % n=140
ИРКП	0,023±0,001 100 % n=25	0,069±0,028 300±15,01 % n=248	0,108±0,003 469±23,45 % n=248	0,053±0,004 230±11,5 % n=248	0,041±0,005 178±8,9 % n=140

Примечание: содержание изопропанолрастворимых продуктов (ИРПП) выражали в единицах индексов окисления – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E232/E220; изопропанолрастворимых вторичных продуктов (ИРВП) – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E278/E220; изопропанолрастворимых конечных продуктов (ИРКП) – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E400/E220. Различия во всех группах сравнения достоверны ($p < 0,05$), кроме p_2 $> 0,05$ (для ИРПП); p_{1-5} ; $p_{2-4} > 0,05$ (для ИРВП); $p_{1-5} > 0,05$ (для ИРКП).

Таблица 2

Содержание первичных, вторичных и конечных изопропанолрастворимых продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови у больных с нестабильностью после тотального эндопротезирования по поводу деформирующего остеоартроза тазобедренного сустава

Продукты ПОЛ	Контрольная группа	Пациенты с нестабильностью				
		До операции ТЭП	После операции ТЭП			Нестабильность после ТЭП
			на 1-3 сутки	на 10-14 сутки	через 3 месяца	
ИРПП	0,415±0,03 100% n=25	1,052±0,036 253±12,65 % n=18	1,367±0,054 329±16,45 % n=18	1,544±0,036 372±18,6 % n=18	1,234±0,032 297±4,85 % n=10	1,382±0,052 333±16,65 % n=53
ИРВП	0,317±0,04 100% n=25	0,978±0,037 309±15,45 % n=18	1,046±0,023 330±16,5 % n=18	1,625±0,032 513±26,65 % n=18	1,16±0,038 366±18,3 % n=10	1,571±0,072 496±24,8 % n=53
ИРКП	0,023±0,001 100% n=25	0,08±0,015 348±17,4 % n=18	0,122±0,004 530±26,5 % n=18	0,148±0,003 643±32,15 % n=18	0,098±0,003 426±21,3 % n=10	0,162±0,012 704±35,2 % n=53

Примечание: содержание ИРПП выражали в единицах индексов окисления – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E232/E220; ИРВП – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E278/E220; ИРКП – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E400/E220. Различия во всех группах сравнения достоверны ($p < 0,05$), кроме p_{3-5} ; $p_{3-6} > 0,05$ (для ИРПП); $p_{4-6} > 0,05$ (для ИРВП).

При благоприятном течении без осложнений уровень повышения всех категорий липопероксидов снижался к 10-14-м суткам ниже дооперационного уровня и далее продолжал снижаться к третьему месяцу после операции, сохраняясь пониженным по сравнению с дооперационным уровнем, но все еще повышенным по отношению к группе контроля.

У пациентов с последующим развитием нестабильности эндопротеза содержание в сыворотке крови всех категорий липопероксидов было выше во все изучаемые сроки наблюдения, чем у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода. Содержание первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов продолжало нарастать до 10-14-х суток с незначительным снижением к третьему месяцу после операции. При развитии нестабильности компонентов эндопротеза уровень содержания всех категорий липопероксидов в сыворотке крови повышался в динамике и превышал доопе-

рационный. Наибольшее повышение отмечалось в отношении конечных изопропанолрастворимых липопероксидов – в 7,04 раза по сравнению с группой контроля.

Проанализировав динамику изменения после тотального эндопротезирования гептанрастворимых продуктов ПОЛ нами была выявлена идентичная направленность изменений содержания гептанрастворимых продуктов в сыворотке крови изопропанолрастворимым при благоприятном течении послеоперационного периода и нестабильности. Но изменения содержания гептанрастворимых продуктов были менее значительны, процентное повышение их содержания по сравнению с группой контроля было менее выраженное, чем у изопропанолрастворимых ПОЛ.

Исследование антиокислительной активности произведено у тех же групп пациентов, на тех же сроках. Как представлено в таблицах 3 и 4, уровень АОА также отличался у пациентов при благоприятном течении и развитии нестабильности.

Таблица 3

Уровень антиокислительной активности сыворотки крови у больных с благоприятным течением после тотального эндопротезирования по поводу деформирующего остеоартроза

АОА	Контрольная группа	Пациенты с благоприятным течением			
		До операции ТЭП	После операции ТЭП		
			на 1-3 сутки	на 10-14 сутки	через 3 месяца
АОА I	97±4,85	114±5,7	144±7,2	166±8,3	120±6,03
	100 % (n=25)	118±5,9 % (n=248)	148,5±7,46 % (n=248)	171±8,55 % (n=248)	123±6,15 % (n=140)
АОА II	91,5±4,58	110±5,5	195±9,75	258±12,9	162±8,11
	100 % (n=25)	120±6,1 % (n=248)	213±10,65 % (n=248)	282±14,11 % (n=248)	177±8,85 % (n=140)

Примечание: содержание АОА I выражали в единицах индексов окисления – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E232/E220;. Содержание АОА 2 – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E278/E220. Различия во всех группах сравнения достоверны (p<0,05), кроме p₁₋₂; p₂₋₅>0,05 (для АОА I); p₁₋₂; p₃₋₅>0,05 (для АОА II).

Таблица 4

Уровень антиокислительной активности сыворотки крови у больных с нестабильностью после тотального эндопротезирования по поводу деформирующего остеоартроза

АОА	Контрольная группа	Пациенты с нестабильностью				
		До операции ТЭП	После операции ТЭП			Нестабильность после ТЭП
			на 1-3 сутки	на 10-14 сутки	через 3 месяца	
АОА I	97±4,85	113±5,65	138,1±6,91	105,5±5,28	110±5,5	64±3,2
	100 % (n=25)	116±5,8 % (n=18)	142,3±7,12 % (n=18)	109±5,45 % (n=18)	113,4±5,67 % (n=48)	66±3,3 % (n=53)
АОА II	91,5±4,88	108±5,4	186,6±9,33	124±6,2	150±7,5	65±3,25
	100 % (n=25)	118±5,9 % (n=18)	204±10,2 % (n=18)	135,5±6,78 % (n=18)	155±7,75 % (n=10)	67±3,35 % (n=53)

Примечание: содержание АОА I выражали в единицах индексов окисления - отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E232/E220;. Содержание АОА 2 – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E278/E220. Различия во всех группах сравнения достоверны (p<0,05), кроме p₁₋₂; p₁₋₄; p₁₋₅; p₂₋₄; p₂₋₅; p₄₋₅>,05 (для АОА I); p₁₋₂>0,05 (для АОА II).

Согласно полученных нами данных, при исследовании как АОА 1, так и АОА 2 сыворотки крови у пациентов обеих групп до операции данные показатели превышали соответствующие значения в группе здоровых (группа контроля).

Выявлена различная динамика уровня антиокислительной активности в постоперационном периоде у пациентов с благоприятным течением и с развитием нестабильности компонентов эндопротеза в последующем: повышение уровня АОА на 10-14 сутки наблюдалось при благоприятном течении послеоперационного периода; у пациентов с нестабильностью компонентов эндопротеза повышение уровня антиокислительной активности выявлялось на 1-3 сутки и носило кратковременный характер с последующим быстрым снижением. При развитии нестабильности уровень антиокислительной активности резко падал даже по сравнению с группой контроля – в 1,49 раз для АОА I и в 1,47 для АОА 2.

Выявленные нами изменения в системе «ПОЛ-АОС» после операции первичного тотального эндопротезирования как при благоприятном течении, так и при развитии нестабильности компонентов эндопротеза на ранних сроках после операции, вероятно, связаны с влиянием операционной травмы и являются общебиологической реакцией на операционную травму как «стресс-фактор». В дальнейшем же при благоприятном течении послеоперационного периода мощность антиоксидантной системы достаточна для подавления гиперпродукции изопропанолрастворимых и гептанрастворимых липопероксидов, в результате чего не происходит тотального повреждения клеточных мем-

бран и восстановительные процессы протекают более интенсивно, что приводит к восстановлению равновесия в системе. При хронической травматизации периапартулярных тканей происходит нарастание выраженности асептического воспалительного процесса, развивается фагоцитарная активация с гиперпродукцией активных форм кислорода, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. В этих условиях мощности антиоксидантной системы «не хватает», чтобы подавить «лавинообразный» рост всех категорий липопероксидов в результате чего отсутствует стабилизация в системе «ПОЛ-АОС» и развивается «окислительный стресс», приводящий к суммации повреждающего действия активных кислородных субстанций, нарастанию необратимых повреждений клеточных мембран, гипоксии и прогрессированию асептического воспалительного процесса, что, вероятно, и приводит к развитию нестабильности имплантатов. Исследование динамики изменения содержания всех категорий липопероксидов на фоне параллельного изучения суммарной антиокислительной активности как до, так и на протяжении длительного срока после тотального эндопротезирования, при благоприятном и осложненном течением имплантов в сроки до 5 лет после операции ранее не проводились в России и за рубежом. Данное исследование имеет для практической медицины большое не только диагностическое значение, но и необходимо для разработки рекомендации по созданию схем антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде с целью профилактики этого осложнения тотального эндопротезирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами данные показали, что у пациентов с деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава значительно повышен уровень липопероксидации. Выявлена зависимость развития нестабильности компонентов эндопротеза после тотального эндопротезирования у больных деформирующим коксартрозом на фоне прогрессивно нарастающего значительно увеличения содержания первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации, снижения аскорбатиндуцированного ПОЛ.

При развитии нестабильности компонентов эндопротезов мощности АОА I и АОА II сыворотки крови было недостаточно для блокирования лавинообразного нарастания ПОЛ:

– уровень содержания всех категорий липопероксидов в сыворотке крови повышался в динамике до 333-704 % по отношению к группе контроля;

– активность аскорбат-индуцированного ПОЛ снижалась, составляя лишь 66 %, (АОА I) и 67 % (АОА II) от группы контроля.

ВЫВОДЫ

1. Сдвиги содержания продуктов ПОЛ, АОС достоверно различаются у пациентов с благоприятным течением, у пациентов с последующим развитием нестабильности и у пациентов при клинико-рентгенологически доказанной нестабильности эндопротеза.

2. Сопоставительный анализ клинико-рентгенологических и биохимических признаков показал их высокую значимость при сочетанном

применении для повышения уровня ранней диагностики нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава.

3. Разработанные биохимические критерии позволяют в совокупности с клинико-рентгенологическими данными достоверно установить наличие нестабильности компонентов эндопротеза после их имплантации по поводу деформирующего коксартроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с патологией суставов до и после эндопротезирования / Л. М. Булатецкая [и др.] // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2003. Т. 4, № 11. С. 43-44.
2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский [и др.]. Челябинск : Изд-во Челяб. гос. пед. ун-та, 2000. 167 с.
3. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е. И. Львовская [и др.] // Вопр. мед. химии. 1991. № 4. С. 92-94.
4. Львовская Е. И. Процессы перекисного окисления липидов в норме и особенности протекания ПОЛ при физических нагрузках. Челябинск, 2005. 88 с.
5. Львовская Е. И. Нарушение процессов липидной пероксидации при термической травме и патогенетическое обоснование лечения антиоксидантами из плазмы крови : дис... д-ра мед. наук. Челябинск, 1998. 261 с.
6. Носкова А. С. Длительная перфузия коленных суставов при остеоартрозе и ревматоидном артрите : автореф. дис... канд. мед. наук. Ярославль, 2004. 22 с.
7. Применение делягина в качестве цитопротекторной защиты при цементном эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей / С. А. Первухин [и др.] // Травматология и ортопедия : современность и будущее : материалы междунар. конгресса. М., 2003. С. 130-131.
8. Динамика микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов с патологией суставов до и после хирургического лечения / В. М. Прохоренко [и др.] // Современные технологии в травматологии и ортопедии : ошибки и осложнения – профилактика, лечение : материалы междунар. конгресса. М., 2004. С. 137-138.
9. Тарусов Б. Н. Основы биологического действия радиоактивных излучений. М., 1954. 130 с.
10. Чорный С. И. Нарушения микроциркуляции при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей : автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 26 с.
11. Kowanko I. C., Bates E. J., Ferrante A. Mechanisms of human neutrophil mediated cartilage damage in vitro : The role of lysosomal enzymes, hydrogen peroxide and hypochlorous acid // Immunol. Cell Biol. 1989. Vol. 8. P. 426-435.

Рукопись поступила 05.03.09.

Сведения об авторах:

1. Истомин Сергей Юрьевич – ординатор травматолого-ортопедического отделения МУЗ ГКБ № 3 г. Челябинска (пр. Победы, 287); тел. раб.: +73517499611, тел. дом.: +73517939225, мобильный +79058369086; e-mail: istomin_s@list.ru;
2. Дрягин Виталий Геннадьевич – к.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением МУЗ ГКБ № 3 г. Челябинска (пр. Победы, 287); тел. раб. +73517412367; e-mail: vitaliy.dryagin@gmail.com;
3. Сумная Дина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры биохимии ФГУ ВПО «Уральский Государственный университет физической культуры»; e-mail: sumnaya_dina@mail.ru
4. Аتمانский Игорь Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГОУ ВПО «ЧГМА»; e-mail: atmanskiy@mail.ru;
5. Львовская Елена Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биохимии ФГУ ВПО «Уральский Государственный университет физической культуры»; lvovskaya@mail.ru;
6. Садова Валентина Алексеевна – к.м.н., старший преподаватель кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологической подготовки ГОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный Университет»; e-mail: val.l@mail.ru.