

**Регуляторно-метаболические проявления
операционного стресса при эндопротезировании
тазобедренного сустава и возможные методы его коррекции**

С.А. Божкова, А.В. Войтович, Е.Г. Мамаева, В.М. Машков, Г.Е. Афиногенов

***Regulatory-and-metabolic manifestations of operative stress
in the hip endoprosthesis and possible methods of its correction***

S.A. Bozhkova, A.V. Voitovich, E.G. Mamayeva, V.M. Mashkov, G.E. Afinoggenov

ГУН Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена МЗ РФ
(директор - член-корреспондент РАМН Н.В. Корнилов)

Цель исследования состояла в изучении влияния цементного эндопротезирования тазобедренного сустава и антиоксидантно-антигипоксантами на перекисно-антиоксидантный метаболизм и функциональное состояние тиреоидной системы. Представленные результаты позволяют заключить, что применение препаратов с антиоксидантным и антигипоксантами действием предупреждает патологическую активацию свободнорадикальных реакций и, следовательно, развитие окислительного стресса. Кроме того, данная терапия оптимизирует адаптационные изменения тиреоидной системы при эндопротезировании тазобедренного сустава с использованием костного цемента. Предложенные методы рекомендуется применять пациентам в течение первой недели после эндопротезирования тазобедренного сустава с применением костного цемента.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, цементное эндопротезирование, антиоксидантно-антигипоксантами терапия, операционный стресс, профилактика, тиреоидная система.

The purpose of research was to study the influence of hip endoprosthesis and antioxidant-antihypoxant therapy on peroxide-antioxidant metabolism and functional condition of the thyroid system. The results presented allow to conclude, that application of the preparations of antioxidant and antihypoxant action prevents pathological activation of free-radical reactions and, therefore, development of oxidative stress. Moreover, this therapy optimizes adaptation changes of the thyroid system during the hip endoprosthesis using bone cement. The methods proposed are recommended to be used for patients within the first week after the hip endoprosthesis using bone cement.

Keywords: the hip, cement endoprosthesis, antioxidant-antihypoxant therapy, surgical stress, prevention, the thyroid system.

ВВЕДЕНИЕ

Эндопротезирование суставов – одно из самых выдающихся достижений не только ортопедии, но и хирургии минувшего столетия в целом [18]. Потребность в замещении крупных суставов, и в первую очередь тазобедренного, возрастает в связи с ростом пропорции пожилых людей в популяции, что является характерной демографической тенденцией нашего времени [22, 23]. У значительного числа больных оба или один из компонентов эндопротеза имплантируются на костном цементе.

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава является тяжелым хирургическим вмешательством, относящимся к разряду операций IV-V категорий сложности, сопровождающимся значительной, растянутой во времени кровопотерей и вызывающим существенные изменения в органах и системах организма [3, 9,

19]. Изменение адаптационных реакций на кровопотерю и хирургический стресс при данном вмешательстве происходит стадийно и подчиняется определенным закономерностям с тенденцией к восстановлению к 30-м суткам, но у лиц старшего возраста сроки восстановления сердечной деятельности могут затягиваться [1, 2].

Проведенные ранее клинические исследования подтвердили, что, наряду с обычными факторами хирургической агрессии (эмоциональный стресс, травматичность операции, кровопотеря и т.д.), применение костного цемента оказывает дополнительное негативное действие на организм, усиливая нарушения метаболизма [6]. Развивающаяся при цементном эндопротезировании патологическая активация процессов перекисидации приводит к истощению эндогенной антиоксидантной системы и, как следствие, к

повреждению клеточных мембран [5]. Как известно, подобные изменения лежат в основе прогрессирования патологических процессов и развития осложнений операции и послеоперационного периода [7]. Ранее нами было также установлено, что признаки окислительного стресса и эндотоксемии, связанной с перекисно-антиоксидантным дисбалансом, наиболее выражены в первую неделю после цементного эндопротезирования [6, 11].

В настоящее время доказано, что воздействие на организм любого экстремального фактора приводит к биохимическим сдвигам, значение и цель которых состоит в мобилизации резервов организма, позволяющих противостоять повреждению [16]. Эти процессы всегда сопряжены с увеличением энергетических затрат, обеспечиваемых не только за счет веществ, по-

ступающих с пищей, но и за счет усиления процессов окисления белков, липидов и углеводов, являющихся составной частью структур организма [21]. В условиях повышенного энергопотребления важную роль играют клеточные регуляторы энергетики: тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), основная роль которых заключается в активации обменных процессов [15]. Тиреоидная система также может участвовать в изменении перекисно-антиоксидантного метаболизма [12, 13].

Цель исследования: изучить влияние цементного эндопротезирования тазобедренного сустава и антиоксидантно-антигипоксикантной терапии на перекисно-антиоксидантный метаболизм и функциональное состояние тиреоидной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 80 пациентов, которым произведено плановое эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием костного цемента по поводу различной суставной патологии (коксартроз III ст., асептический некроз головки бедренной кости, перелом проксимального участка бедренной кости и нестабильность компонентов эндопротеза). В контрольную группу вошло 53 (мужчин – 19, женщин – 34), а в основную – 27 человек (мужчин – 10, женщин – 17). Средний возраст пациентов в группах составил $53,7 \pm 1,9$ и $56,8 \pm 2,7$ лет соответственно. Группы не различались по характеру основной патологии, длительности операции и величине операционной кровопотери. Пациентам основной группы дополнительно применяли антигипоксикант «Мафусол» (АО «Самсон», Санкт-Петербург, Россия) и антиоксидант «Эрисод» (СПК, Санкт-Петербург). «Мафусол» вводили внутривенно капельно в дозировке в среднем $11,4\text{--}13,3$ мл/кг веса в течение операции, за 30–40 мин до начала введения костного цемента, затем через 6 часов после операции в количестве $5,7\text{--}6,7$ мл/кг веса и в течение последующих 6 суток в суточной дозе $5,7\text{--}6,7$ мл/кг веса.

«Эрисод» (препарат супероксиддисмутазы) для инъекций вводили внутримышечно в дозировке $0,23\text{--}0,27$ мг/кг веса за 30–40 мин до введения костного цемента.

Состояние ПОЛ оценивали путем определения в сыворотке крови содержания малонового диальдегида [14]. О состоянии антиоксидантной системы судили по общей антиоксидантной активности (АОА) [8] и активности антиоксидантных ферментов в сыворотке крови – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [17]. Концентрацию в сыворотке крови Т4, Т3 и ТТГ определяли методами радиоиммунологического и иммунорадиометрического анализа с использованием коммерческих наборов Total thyroxine (TT4) RIA, Total triiodothyronine (TT4) RIA и THS IR-MA (Чехия) на гамма-счетчике Гамма-2 (Россия). Забор венозной крови проводили однократно до операции, затем на 1, 3, 5, 7, 14 и 21 сутки послеоперационного периода. Статистический анализ выполняли на ЭВМ с использованием программы «Statistica 5» (StatSoft, Inc. 1995). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено (рис. 1 А), что у больных обеих групп активность каталазы в течение первой недели послеоперационного периода снижалась. Однако в контрольной группе достоверные изменения этого показателя определялись только на 5 и 7 сутки после операции, а в основной – с 1 по 7 сутки. У пациентов контрольной группы более выражено менялась активность СОД (рис. 1. Б), которая была достоверно ($P < 0,05$) ниже исходного уровня в среднем на 21,9% с 1 по 7 сутки. В то же время в основной группе

уровень данного показателя существенно не менялся. В первые сутки у больных контрольной группы резкое снижение активности СОД сопровождалось повышением ($P < 0,05$) общей антиоксидантной активности сыворотки крови (рис. 1. В). Затем началось постепенное снижение АОА, с минимумом на 7 сутки ($P < 0,05$), после чего общая антиоксидантная активность начала возрастать и была значительно выше исходной на 14 и 21 сутки после операции. У больных, получавших протекторную терапию,

изменения данного показателя в первые трое суток были незначительными, с 3 до 14 суток выявлена тенденция к повышению АОА, а на 21 сутки величина показателя была достоверно выше исходной. Кроме того, на 7 и 14 сутки АОА у пациентов основной группы существенно превышала этот показатель у больных контрольной группы. Уровень ПОЛ (рис. 1. Г) в контрольной группе до 3 суток изменялся незначительно, а с 5 по 14 сутки после операции было определено его существенное повышение ($P<0,05$). У леченных больных данный показатель достоверно не изменялся весь период наблюдения.

Содержание тироксина (рис. 2. А) у пациентов обеих групп значительно снижалось ($P<0,05$) до 3 суток (синдром «LowT4»), однако, с 5 по 7 сутки в контрольной группе установле-

но его существенное ($P<0,05$) повышение относительно пооперационного уровня. Кроме того, содержание Т4 в сыворотке крови на 1, 3 и 14 сутки у леченных больных было достоверно ниже ($P<0,05$), чем в контрольной группе. Существенное снижение уровня трийодтиронина (синдром «Low T3») наблюдалось до 5 суток послеоперационного периода в контрольной группе (рис. 2. Б) и до 7 – в основной. Концентрация ТТГ (рис. 2. В) в первые сутки в обеих группах значительно падала ($P<0,05$), но в контрольной группе на 7 сутки, а в основной – на 5 сутки после операции превышала дооперационный уровень ($P<0,05$). Кроме того, в период с 3 по 5 сутки содержание этого гормона у пациентов основной группы было значительно выше ($P<0,05$), чем в контрольной.

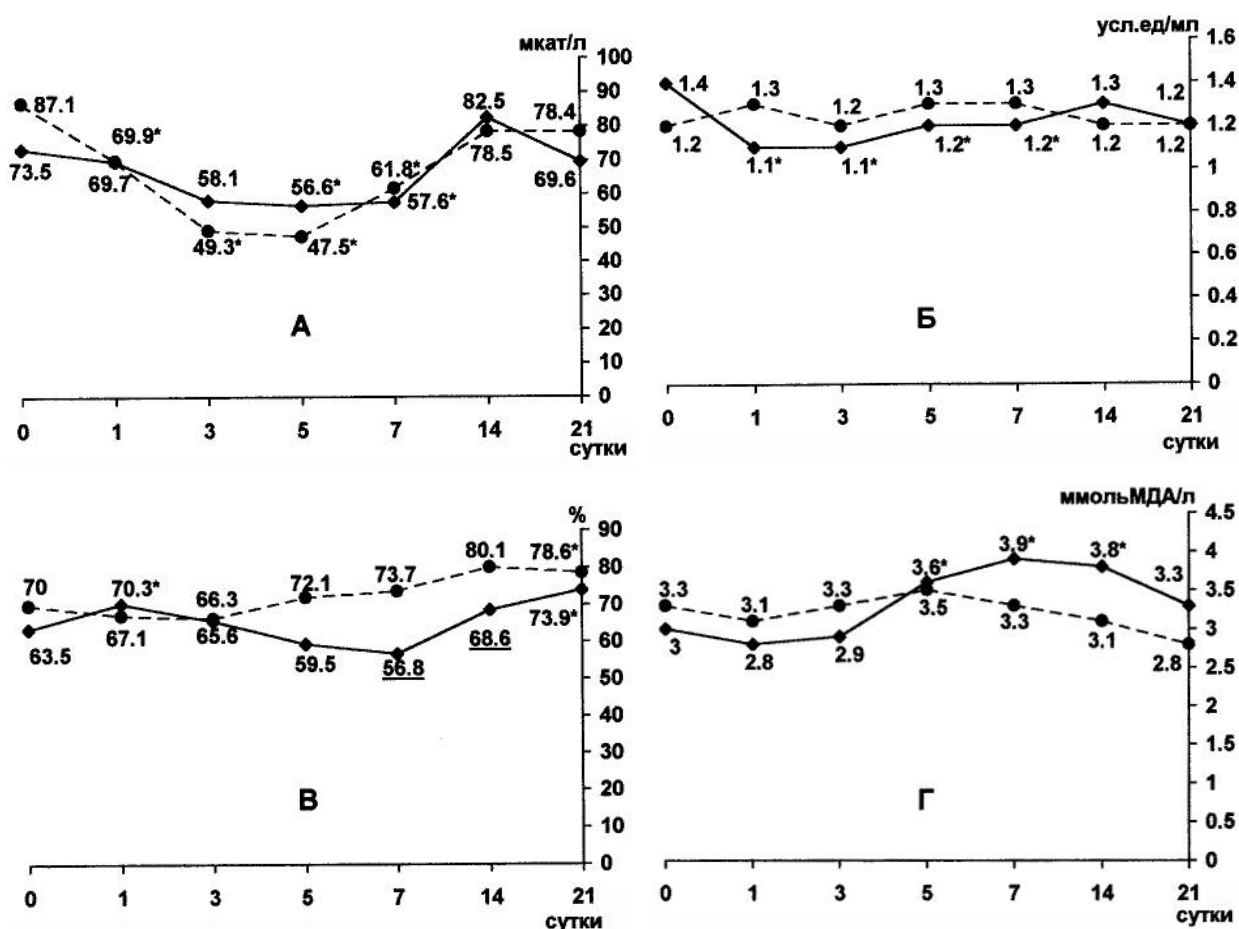


Рис. 1. Динамика показателей перекисно-антиоксидантного метаболизма у больных после цементной фиксации эндопротеза в контрольной и основной группах:

Графики: А - динамика активности каталазы,

Б - динамика активности супероксиддисмутазы,

В - динамика общей антиоксидантной активности,

Г - динамика уровня перекисного окисления липидов.

Условные обозначения:

—•—•— динамика показателя в контрольной группе,

—•—•— динамика показателя в основной группе,

* - достоверно ($P<0,05$) отличается от дооперационного уровня,

** - различия между группами достоверны ($P<0,05$).

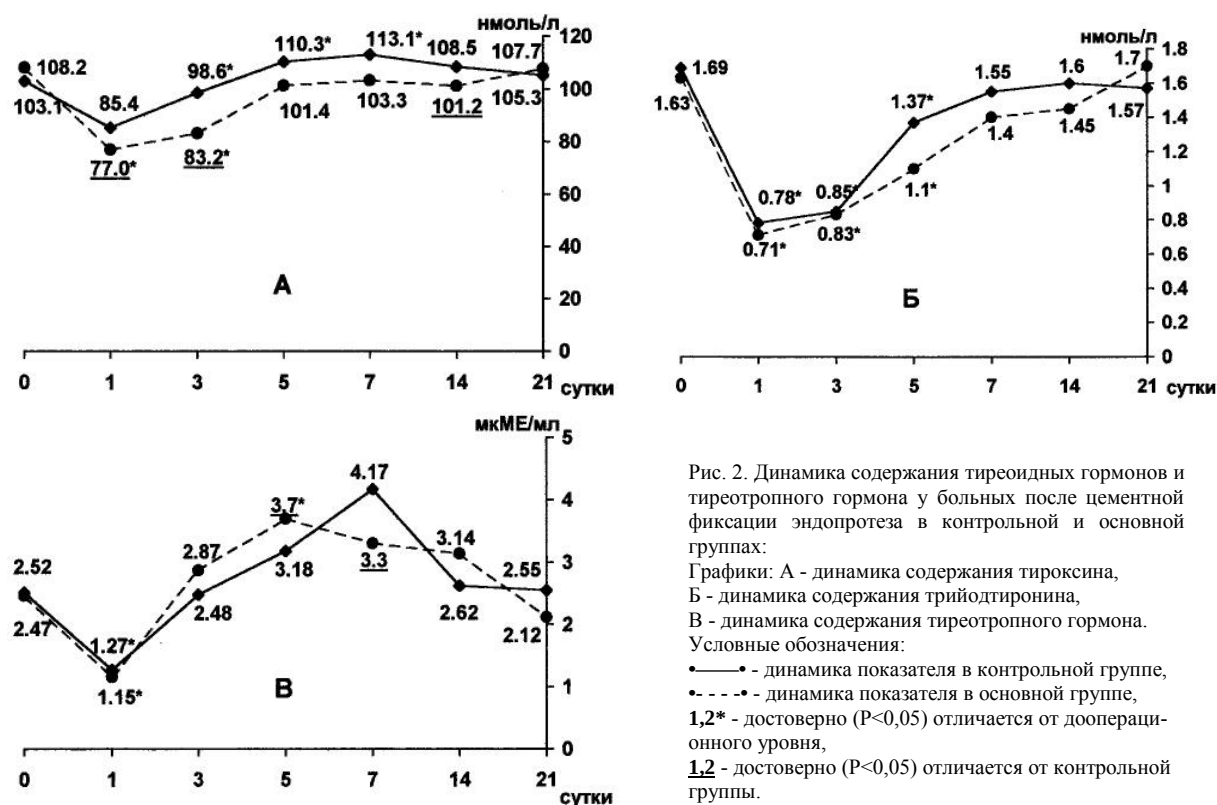


Рис. 2. Динамика содержания тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона у больных после цементной фиксации эндопротеза в контрольной и основной группах:

Графики: А - динамика содержания тироксина,

Б - динамика содержания трийодтиронина,

В - динамика содержания тиреотропного гормона.

Условные обозначения:

—•— динамика показателя в контрольной группе,

- - - динамика показателя в основной группе,

1,2* - достоверно ($P < 0,05$) отличается от дооперационного уровня,

1,2 - достоверно ($P < 0,05$) отличается от контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают полученные ранее данные о развитии в течение 2 недель после операции эндопротезирования с цементной фиксацией компонентов эндопротеза перекисно-антиоксидантного дисбаланса, приводящего к окислительному стрессу [6]. Наиболее критическим периодом является конец первой недели: 5-7 сутки. Однако метаболические сдвиги при цементном эндопротезировании проявляются не только активацией свободно-радикальных процессов и угнетением эндогенных антиоксидантных систем, но и значительными изменениями эндокринной регуляции. Выявленные в обеих обследованных группах синдромы «Low T4» и «Low T3» свидетельствуют о высокой травматичности проведенного хирургического вмешательства. В настоящее время считают, что подобные изменения являются стереотипной реакцией организма на стресс [24]. По мнению Halabe-Cherem et al. (1992), степень выраженности данных синдромов коррелирует с тяжестью травмы, при которой происходит изменение скорости периферической конверсии тироксина для повышения образования трийодтиронина, обеспечивающего необходимую активность обменных процессов как в зоне повреждения, так и во всем организме.

Содержание T3 ниже, в случае недостаточности его продукции при повышенном потреблении гормона тканями [10]. Однако установленное в контрольной группе значительное

увеличение концентрации T4 ($P < 0,05$) на фоне существенно сниженного T3 ($P < 0,05$) и повышенного тиреотропного гормона ($P < 0,05$) на 5-7 сутки после цементной фиксации компонентов эндопротеза свидетельствует о торможении процесса перехода тироксина в трийодтиронин, что по срокам совпадает с развитием окислительного стресса и, по-видимому, является одним из его проявлений.

Сочетанное применение антиоксиданта «Эрисод» и антигипоксанта «Мафусол» при эндопротезировании позволило скомпенсировать развивающийся дисбаланс свободно-радикальных реакций и антиоксидантной защиты. Более значимое снижение ($P < 0,05$) активности каталазы в течение первой недели после эндопротезирования у больных основной группы может быть связано со стабилизацией клеточных мембран под воздействием проводимой до 7 суток послеоперационного периода антиоксидантно-антигипоксанта терапии, так как ее активность в сыворотке крови является опосредованным показателем проницаемости клеточных мембран [4]. Отсутствие значительной динамики активности супероксиддисмутазы и уровня ПОЛ отражает адекватность медикаментозного лечения больных основной группы. Кроме того, антиоксидантно-антигипоксанта терапия, по-видимому, приводит к усилению конверсии T4 в периферических тканях. Это во многом объясняет существенное снижение со-

держания тироксина до 3 суток в послеоперационном периоде и отсутствие его роста к концу первой недели. Потребление ТЗ тканями, вероятно, также усиливается, так как его концентрация в первые три дня после операции достоверно ниже у больных основной группы по сравнению с контрольной. Данное предположение подтверждается тем, что у больных, получавших антиоксидантно-антигипоксантную терапию, быстрее включаются компенсаторные механизмы центральной регуляции, и пик содер-

жания ТТГ диагностируется раньше, чем в контрольной группе.

Таким образом, антиоксидантно-антигипоксантная терапия способствует торможению патологической активации свободнорадикальных реакций, препятствует развитию окислительного стресса и оптимизирует адаптационные изменения тиреоидной системы при эндопротезировании тазобедренного сустава с использованием костного цемента.

ВЫВОДЫ

1. Проявлениями окислительного стресса после эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием костного цемента являются не только нарушения перекисно-антиоксидантного метаболизма, но и торможение конверсии тироксина в трийодтиронин в периферических тканях.

2. Сочетанное применение антиоксидантов и антигипоксантов позволяет компенсиро-

вать нарастание свободнорадикальных реакций и улучшает послеоперационную адаптационную перестройку тиреоидной системы.

3. Проведение антиоксидантно-антигипоксантной терапии показано больным в течение первой недели после эндопротезирования тазобедренного сустава с применением костного цемента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш И.В. Влияние операции эндопротезирования на центральную гемодинамику у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов // Травматол. ортопед. России. - 1996. - № 2. - С. 5-8.
2. Барабаш И.В. Изменения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы при воздействии факторов операционной агрессии у больных после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Иркутск, 1997. - 27 с.
3. Проблемы безопасности больного в анестезиологии и пути предупреждения осложнений / И.В. Барабаш, Ю.В. Зарщиков, В.В. Фролова и др. // Региональные проблемы анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии. - Астрахань, 2000. - С. 42-44.
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. - М.: Медицина, 1989. - 368 с.
5. Божкова С.А. Общие осложнения при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава: прогнозирование и диагностика: Автореф. дис ... канд. мед. наук. - СПб., 2000. - 19 с.
6. Изменения перекисно-антиоксидантного метаболизма при эндопротезировании тазобедренного сустава / С.А. Божкова, Е.Г. Мамаева, Е.М. Еропкина и др. // Гений ортопедии. - 2000. - № 3. - С. 42-47.
7. Зильбер А.П. Влияние анестезии и операции на основные функции организма. Операционный стресс и пути его коррекции: Руководство по анестезиологии. - М.: Медицина, 1994. - С.314-339.
8. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопропротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин и др. // Лабораторное дело. - 1988. - № 8. - С.59-62.
9. Кустов В.М. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний и повреждений тазобедренного сустава с использованием регионарной анестезии: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. - СПб., 1997. - 42 с.
10. Мамаева Е.Г. Лечение диафизарных переломов костей голени (аспекты диагностики, антигипоксантная терапия и продленная регионарная блокада): Автореф. дис ... канд. мед. наук. - СПб., 1995. - 21 с.
11. Развитие синдрома эндогенной интоксикации у пациентов после планового цементного эндопротезирования тазобедренного сустава / Е.Г. Мамаева, Е.Е. Лапшанская, С.А. Божкова и др. // Заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата у взрослых. - СПб., 2000. - С. 80-81.
12. Свободнорадикальное окисление при экспериментальном гипотиреозе у крыс / Л.И. Набольник, О.И. Валентиюкевич, Т.Н. Габеев, В.В. Виноградов // Цитология. - 1999. - № 9. - С. 774.
13. Перекисное окисление липидов в тканях щитовидной железы при диффузном токсическом зобе. / Е.С. Ром-Богуславская, Е.В. Сомова, Т.Н. Овсянникова и др. // Воен.-мед. журн. - 1997. - № 4. - С.111-114.
14. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
15. Тигранян Р.А. Стресс и его значение для организма. - М.: Наука, 1988. - 176 с.
16. Удальцова Н.А. Применение антиоксидантов в клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. - СПб.: Нормедиздат, 1998. - 28 с.
17. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лабораторное дело. - 1985. - № 11. - С.678-680.
18. Amstutz H.C. Innovations in design and technology // Clin. Orthop. - 2000. - N 378. - P. 23-30.
19. Predonation of autologous blood in hip arthroplasty / A.A. Elawad, S. Jonsson, M. Laurell, H. Fredin // Acta Orthop. Scand. - 1991. - Vol. 62, N 3. - P. 218-222.
20. Thyroid function and abdominal surgery. A longitudinal study / J. Halabe-Cherem, H. Nellen-Hummel, F. Gordon-Barabejski et al. // Arch. Med. Res. - 1992. - Vol. 23, N 3. - P. 143-147.
21. A physiologic basis for the provision of fuel mixtures in normal and stressed patients / C.L. Long, K.M. Nelson, J.M. Akin et al. // J. Trauma. - 1990. - Vol. 30, N 9. - P. 1077-1086.
22. Manson-Siddle E., Davis J., Travers A. Hip and knee replacement in older people - met and unmet need // J. Epidemiol. - 1999. - Vol. 53, N 10. - P. 663-664.
23. Steinberg D.R., Steinberg M.E. The early history of arthroplasty in the United States // Clin. Orthop. - 2000. - N 374. - P. 55-89.
24. Visser T.J. Metabolism of thyroid hormone // Hormones and their actions: Part 1. - Amsterdam-NewYork-Oxford, 1988. - P. 81-103.