

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АСЕПТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПО ПОВОДУ КОКСАРТРОЗА

В.Г. Дрягин, С.Ю. Истомин, М.Ю. Воронков, Д.Б. Сумная*, И.А. Атманский**
*Челябинский городской нейрохирургический центр МУЗ ГКБ № 3,
 *УралГУФК, **ЧГМА, г. Челябинск*

На базе травматологического отделения МУЗ ГКБ № 3 проведено клинико-биохимическое обследование 58 пациентов с интраоперационно доказанной нестабильностью, а также биохимические исследования уровня липопероксидов и антиокислительной активности у 255 пациентов с благоприятным течением после тотального эндопротезирования по поводу коксартроза. Пациенты обследованы в сроки до операции первичного эндопротезирования, после операции на 1–3; 10–14 сутки, через 1 месяц, через 3 месяца и при развитии нестабильности эндопротеза. Контрольная группа сравнения составила 28 практически здоровых лиц. Возраст пациентов от 51 до 79 лет. Полученные данные демонстрируют повышение всех категорий липопероксидов у пациентов с коксартрозом. Выявлена различная динамика показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной активности у пациентов с благоприятным течением и с последующим развитием нестабильности компонентов эндопротеза.

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

С каждым годом появляются все новые и новые варианты эндопротезов, развивается и улучшается техника их фиксации, однако такая актуальная проблема, как нестабильность имплантов при эндопротезировании тазобедренного сустава, до сих пор остаётся нерешенной [1, 7, 11, 12]. Wroblewski (1989) и многие другие авторы отмечают, что чем шире внедряется эндопротезирование, тем яснее становится, что успешная операция – это не конец, а лишь начало лечения [5, 6]. Асептическое расшатывание и износ компонентов эндопротеза стоят на первом месте среди отдаленных осложнений данной операции и практически не имеют тенденции к снижению. Пропорционально давности операции прогрессивно возрастает потребность к замене всего искусственного сустава или его компонентов, то есть к более сложному оперативному вмешательству – ревизионному эндопротезированию [5]. Замена эндопротеза тазобедренного сустава – тяжелая, травматичная операция, и это обусловлено наличием рубцов, костных разрастаний, металлоза, нарушением нормальной анатомии этой области, явлениями остеолита и дефектов костной ткани [4].

С точки зрения механики нестабильность эндопротеза – это процесс появления его подвижности в кости. Адаптация имплантата в организме зависит от соотношения разнонаправленных процессов на границе «кость–имплант», обеспечиваю-

щих их длительное функционирование. Нарушения регенерации в зоне имплантации в ранний послеоперационный период и микродвижения на фоне снижения плотности кости в условиях остеолита являются ведущими причинами асептического расшатывания и могут инициироваться различными факторами [8]. Среди пусковых моментов остеолита в зоне имплантации важнейшим, на наш взгляд, является его индукция аттрактантами различных типов, составляющими хирургическое загрязнение костной раны при имплантации. Периацетабулярный остеолит при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава в большинстве случаев связан с формированием продуктов износа высокомолекулярного полиэтилена. Нагружаемая поверхность вкладыша является основным источником частиц износа. В свою очередь, импиджмент может приводить к ускоренному разрушению ацетабулярного компонента и провоцировать развитие дебрис-связанного остеолита [2].

Однако этому предшествует длительный процесс остеолита вокруг всего имплантата. Длительное течение остеолита во многом сопоставимо с непрерывно протекающим процессом ремоделирования костной ткани вокруг имплантата.

Поэтому диагностика и поиск патогенетических моментов развития нестабильности для создания системы профилактики ее развития, особен-

но при отсутствии развернутой клинической картины, являются крайне трудными и актуальными задачами.

Целью нашей работы явилось выявить биохимические критерии развития асептической нестабильности эндопротезов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материалы и методы. Проведено клинико-биохимическое обследование 58 пациентов с интраоперационно доказанной нестабильностью, а также биохимические исследования уровня липопероксидов и антиокислительной активности у 248 пациентов с благоприятным течением после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу коксартроза. Пациенты обследованы в сроки до операции первичного эндопротезирования, после операции на 1–3; 10–14 сутки, через 1 месяц, через 3 месяца и при развитии нестабильности эндопротеза. Контрольная группа сравнения составила 28 практически здоровых лиц. Возраст пациентов от 51 до 79 лет.

Произведено исследование первичных, вторичных, конечных изопропанолрастворимых и гептанрастворимых продуктов липопероксидации в сыворотке крови пациентов, исследование антиокислительной активности 1 (АОА I), антиокислительной активности 2 (АОА II), соответствующих уровню первичных и вторичных липопероксидов в сыворотке крови пациентов.

Определение продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах биологического материала производилось спектрофотометрическим методом по И.А. Волчегорскому с соавт. (2000) [10].

Результаты рассчитывались в виде так называемых индексов окисления – E_{232}/E_{220} и E_{278}/E_{220} , которые отражали относительный уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ соответственно, E_{232}/E_{220} – относительное содержание диеновых конъюгатов, E_{278}/E_{220} – уровень кетодиенов и сопряженных триенов. Определение конечных продуктов перекисного окисления липидов спектрофотометрическим проводилось методом по Е.И. Львовской с соавт. (1991) [5].

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.

Определение интенсивности антиокислительной системы проводили по Е.И. Львовской (1998) [3]. Окисляемость липидных экстрактов оценивали по соотношению величин оптических плотностей E_{232}/E_{220} , E_{278}/E_{220} , определяемых до и после внесения иницилирующей ПОЛ смеси и выражали в процентах по отношению к исходному уровню.

Статистическая обработка материала проведена общепринятым способом с применением не-

параметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Исследования были одобрены локальным комитетом по этике МУЗ ГКБ №3 и проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации. Все обследованные пациенты были проинформированы и дали согласие на участие в исследовании.

Результаты исследований и их обсуждение. Содержание изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ при благоприятном течении после тотального эндопротезирования по поводу коксартроза и при нестабильности имплантов представлено в табл. 1 и 2.

Различия во всех группах сравнения достоверны ($p < 0,05$), кроме $p_{2-3} > 0,05$ (для ИРПП); p_{1-5} ; $p_{2-4} > 0,05$ (для ИРВП); $p_{1-5} > 0,05$ (для ИРКП).

В табл. 1, 2 дано процентное отношение изменения исследуемых показателей по отношению к группе контроля (здоровых).

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).

Как видно из табл. 1 и 2, в результате проведенного исследования было выявлено повышение показателей всех категорий изопропанолрастворимых липопероксидов у пациентов с коксартрозом не менее чем в 2,55 раз по сравнению с группой контроля. При этом имеется выраженная разница в динамике показателей липопероксидации у пациентов с благоприятным течением и развитием нестабильности в последующем.

При благоприятном течении без осложнений уровень повышения всех категорий липопероксидов снижался к 10–14 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 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 дооперационный. Наибольшее повышение отмечалось в отношении конечных изопропанолрастворимых липопероксидов – в 7,07 раза по сравнению с группой контроля.

Проанализировав динамику изменения после тотального эндопротезирования гептанрастворимых продуктов ПОЛ, нами была выявлена иден-

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 коксартроза

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	100 % n = 28	254 ± 13,3 % n = 255	271 ± 13,2 % n = 255	213 ± 11,16 % n = 255	163 ± 8,1 % n = 142
ИРВП	100 % n = 28	325 ± 15,1 % n = 255	434 ± 22,7 % n = 255	272 ± 14,6 % n = 255	115 ± 4,7 % n = 142
ИРКП	100 % n = 28	302 ± 15,2 % n = 255	465 ± 24,26 % n = 255	231 ± 14,7 % n = 255	174 ± 7,2 % n = 142

Примечание. Содержание изопропанолрастворимых продуктов (ИРПП) выражали в единицах индексов окисления – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{232}/E_{220} , изопропанолрастворимых вторичных продуктов (ИРВП) – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{278}/E_{220} , изопропанолрастворимых конечных продуктов (ИРКП) – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{400}/E_{220} .

Таблица 2

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

Продукты ПОЛ	Контрольная группа	Пациенты с нестабильностью				Нестабильность после ТЭП
		до операции ТЭП	после операции ТЭП			
			на 1–3 сутки	на 10–14 сутки	через 3 месяца	
ИРПП	100 % n = 28	258 ± 13,52 % n = 58	330 ± 17,23 % n = 58	375 ± 17,9 % n = 58	296 ± 4,74 % n = 19	335 ± 17,54 % n = 58
ИРВП	100 % n = 28	310 ± 16,43 % n = 58	334 ± 18,2 % n = 58	516 ± 26,55 % n = 58	369 ± 19,2 % n = 19	497 ± 25,9 % n = 58
ИРКП	100 % n = 28	352 ± 18,4 % n = 58	532 ± 27,2 % n = 58	644 ± 32,22 % n = 58	425 ± 22,1 % n = 19	707 ± 36,7 % n = 58

Примечание. Содержание ИРПП выражали в единицах индексов окисления – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{232}/E_{220} ; ИРВП – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{278}/E_{220} ; ИРКП – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{400}/E_{220} .

Исследована 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 табл. 3 и 4, уровень АОА также отличался у пациентов при благоприятном течении и развитии нестабильности.

Различия во всех группах сравнения достоверны ($p < 0,05$), кроме p_{1-2} ; $p_{2-5} > 0,05$ (для АОА I); p_{1-2} ; $p_{3-5} > 0,05$ (для АОА II).

Различия во всех группах сравнения достоверны ($p < 0,05$), кроме p_{1-2} ; p_{1-4} ; p_{1-5} ; p_{2-4} ; p_{2-5} ; $p_{4-5} > 0,05$ (для АОА I); $p_{1-2} > 0,05$ (для АОА II).

Согласно полученным нами данным, при исследовании как АОА I, так и АОА II 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 послеоперационном 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

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

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	100 % n = 28	119 ± 6,1 % n = 255	147,3 ± 7,23 % n = 255	170 ± 8,52 % n = 255	121 ± 5,28 % n = 142
АОА II	100% n = 28	119 ± 6,2 % n = 255	212 ± 11,62 % n = 255	281 ± 14,03 % n = 255	178 ± 8,22 % n = 142

Примечание. Содержание АОА I выражали в единицах индексов окисления – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{232}/E_{220} . Содержание АОА II – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{278}/E_{220} . В таблице дано процентное отношение изменения исследуемых показателей по отношению к группе контроля (здоровых).

Таблица 4

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

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	100 % n = 28	115 ± 4,92 % n = 58	141,21 ± 6,22 % n = 58	108 ± 5,66 % n = 58	112,6 ± 6,12 % n = 19	67 ± 4,12 % n = 58
АОА II	100 % n = 28	117 ± 4,61 % n = 58	203 ± 11,22 % n = 58	131,5 ± 6,73% n = 58	153 ± 7,21% n = 19	65 ± 4,23 % n = 58

Примечание. Содержание АОА I выражали в единицах индексов окисления – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{232}/E_{220} . Содержание АОА II – отношение оптических плотностей в изопропанольной фазе E_{278}/E_{220} . В таблице дано процентное отношение изменения исследуемых показателей по отношению к группе контроля (здоровых).

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 1,53 для АОА II.

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 мембран и восстановительные процессы протекают более интенсивно, что приводит к восстановлению равновесия в системе.

При хронической травматизации периартикулярных тканей происходит нарастание выражен-

ности 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.

Исследования 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 развитии нестабильности имплантатов 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. Оно необходимо для разработки рекомендации по созданию схем антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде с целью профилактики этого осложнения тотального эндопротезирования.

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

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

Сопоставительный анализ клинкорентгенологических и биохимических признаков показал их высокую значимость при сочетанном применении для повышения уровня ранней диагностики нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава.

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 335–707 % по отношению к группе контроля;

– активность аскорбат-индуцированного ПОЛ снижалась, составляя лишь 67 % (АОА I) и 65 % (АОА II) от группы контроля;

– разработанные биохимические критерии позволяют в совокупности с клинкорентгенологическими данными достоверно установить наличие нестабильности компонентов эндопротеза после их имплантации по поводу коксартроза.

Литература

1. Баранецкий, А.Л. Асептическая нестабильность онкологических эндопротезов тазобедренного и коленного суставов: автореф. ... канд. мед. наук / А.Л. Баранецкий. – М., 2002. – 21 с.

2. Волченко, Д.В. Современный взгляд на проблему импинджмента при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Д.В. Волченко // Эндопротезирование в России. Вып. III: Всероссийский монотематический сборник научных статей / под ред. И.Ф. Ахтямова, Р.М. Тихилова. – Казань; СПб.: Центр оперативной печати, 2007. – С. 196–203.

3. Львовская, Е.И. Нарушение процессов липидной пероксидации при термической травме и

патогенетическое обоснование лечения антиоксидантами из плазмы крови: дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Львовская. – Челябинск, 1998. – 261 с.

4. Магомедов, Х.М. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава / Х.М. Магомедов, Н.В. Загородний, С.С. Никитин // Эндопротезирование в России. Вып. III: Всероссийский монотематический сборник научных статей под ред. И.Ф. Ахтямова, Р.М. Тихилова. – Казань; СПб.: Центр оперативной печати, 2007. – С. 222–225.

5. Наш опыт ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава / А.В. Рак, С.А. Линник, А.Г. Кравцов и др. // Травматология и ортопедия XXI века: сб. тез. докл. VIII съезда травматологов-ортопедов России. – Самара: ООО «Офорт»: ГОУ ВПО «Самарский государственный университет», 2006. – Т. 1. – С. 611–612.

6. Парахин, Ю.В. Отдаленные результаты реконструктивно-восстановительных операций на тазобедренном суставе с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Ю.В. Парахин. – М., 2006. – 18 с.

7. Профилактика осложнений и ошибок при эндопротезировании тазобедренного сустава / Н.А. Корж, В.А. Филиппенко, В.А. Танькут и др. // Травма. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 390–393.

8. Резник, Л.Б. Хирургическая оптимизация цементного эндопротезирования тазобедренного сустава / Л.Б. Резник, В.П. Конев, А.Н. Горячев // Травматология и ортопедия XXI века: сб. тез. докл. VIII съезда травматологов-ортопедов России. – Самара: ООО «Офорт»: ГОУ ВПО «Самарский государственный университет», 2006. – Т. 1. – С. 606–607.

9. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // *Вопр. мед. химии*. – 1991. – №4. – С. 92–94.

10. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с.

11. Эндопротезирование тазобедренного сустава ревизионными и онкологическими имплантатами / А.Б. Слободской, Е.Ю. Осинцев, И.С. Бадак, И.В. Воронин // *VJ of the International Scientific Surgical Association*. – 2007. – Vol. 2, № 1.

12. Total hip arthroplasty using an Omniflex modular system: 5 to 12 years followup / H. Ito, T. Matsuno, Y. Aok, A. Minami // *Clin Orthop*. – 2004, Vol. 419. – P. 98–106.

13. The biomechanical results of total hip resurfacing arthroplasty / M. Silva, K.H. Lee, C. Heisel et al. // *J. Bone Joint Surg Am*. 2004. – Vol. 86 – A, №1. – P. 40–46.

Поступила в редакцию 12 марта 2010 г.