

Стогов М.В., Максимов А.Л., Ефимов Д.Н., Рева М.А., Чегуров О.К., Ткачук Е.А.

Изменение биохимических показателей сыворотки крови и суточной мочи у пациентов с асептической нестабильностью эндопротеза тазобедренного сустава

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России, г. Курган

Stogov M.V., Maximov A.L., Efimov D.N., Reva M.A., Chegurov O.K., Tkachuk E.A.

Changes of biochemical parameters of blood serum and daily urine in patients with aseptic loosening of hip endoprosthesis

Резюме

С целью изучения метаболических нарушений при асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава проведено биохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи у 31 пациента. Выявлены статистически значимые изменения местного и системного метаболизма, заключающиеся в росте остеолитических процессов, гипоксии, антиоксидантной и витаминной недостаточности. Таким образом, изучены патогенетические механизмы асептической нестабильности, на основе полученных данных даны рекомендации по профилактике данного осложнения.

Ключевые слова: биохимический анализ, эндопротезирование, асептическая нестабильность, метаболизм, тазобедренный сустав

Summary

In order to study metabolic abnormalities in aseptic loosening of hip endoprosthesis performed biochemical analysis of blood serum and daily urine in 31 patients. Statistically significant changes in local and systemic metabolism are revealed, which are in the growth of osteolytic processes, hypoxia, antioxidant, and vitamin deficiency. Thereby, pathogenetic mechanisms of aseptic instability are studied, on the basis of the received facts recommendations about prevention of this complication are made

Key words: biochemical analysis, arthroplasty, aseptic instability, metabolism, hip joint

Введение

Эндопротезирование тазобедренного сустава в настоящее время стало одной из самых частых операций в практике травматолога-ортопеда. Число таких операций продолжает расти из года в год. В Европе, например, выполняется более 500 000 операций за год. С увеличением количества первичных операций возрастает число ревизионных. На отдаленных сроках наиболее частой и наименее изученной причиной повторных вмешательств является асептическая нестабильность компонентов эндопротеза [1, 2]. Для понимания сущности этого явления и попытки его предотвращения необходимо всестороннее изучение протекающих при этом в организме процессов на различных уровнях. Это и побудило нас к проведению биохимического исследования крови и мочи пациентов с асептической нестабильностью эндопротеза.

Материал и методы

При проведении биохимического исследования сыворотки крови и суточной мочи пациенты были разделены на две группы. В первую группу (основная группа)

было включено 15 пациентов с нестабильными эндопротезами тазобедренного сустава. Средний возраст составил $50,3 \pm 5,3$ года (от 40 до 58 лет), соотношение мужчин/женщин – 3/12. В группу сравнения было включено 9 пациентов со стабильными эндопротезами тазобедренного сустава. Средний возраст составил $51,0 \pm 6,9$ года (от 38 до 58 лет), соотношение мужчин/женщин – 2/7. В целом возрастная-половая характеристика основных сравниваемых групп была сопоставимой.

Дополнительно нами были оценены биохимические показатели у 12 пациентов с нестабильными эндопротезами тазобедренного сустава в возрасте старше 60 лет (средний возраст составил $70,7 \pm 4,3$ года, от 63 до 77 лет, соотношение мужчин/женщин – 5/7), у 4 пациентов с нестабильными эндопротезами тазобедренного сустава младше 35 лет (средний возраст составил $33,0 \pm 1,4$ года, от 32 до 35 лет, соотношение мужчин/женщин – 2/2) и у 3 пациентов со стабильными эндопротезами старше 60 лет (средний возраст $66,0 \pm 2,6$ лет, от 63 до 68 лет, соотношение мужчин/женщин – 1/2).

В целом сроки после операции у пациентов с нестабильностью составили от 2 до 10 лет (средний срок 5,4 года), у пациентов со стабильными протезами – от 2 до 7 лет (средний срок 4,7 года).

Для оценки белкового и азотистого обмена у пациентов в сыворотке крови определяли концентрацию общего белка, альбумина и мочевины. Изменения липидного обмена оценивали по концентрации общего холестерина и триглицеридов. Углеводный обмен изучали по динамике изменения глюкозы, лактата и пирувата. Минеральный и водно-солевой обмен оценивали по содержанию в сыворотке крови общего и ионизированного кальция, неорганического фосфата, магния, калия, натрия, хлоридов, а также по экскреции кальция и фосфата с суточной мочой. Процессы обмена органического компонента костного матрикса оценивали, изучая динамику активности щелочной (ЩФ) и тартратрезистентного изофермента кислой (ТрКФ) фосфатазы, силовых кислот, а также по содержанию оксипролина в суточной моче. Состояние скелетных мышц и висцеральных органов оценивали по сывороточной активности креатинкиназы (КК), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Интенсивность свободнорадикального окисления изучали по изменению концентрации продуктов перекисного окисления белка (ПОБ) и интенсивности суммарной хемилюминесценции сыворотки крови. Антиоксидантную систему оценивали по содержанию витаминов А и Е в сыворотке крови.

Активность КК, ЛДГ, ЩФ, ТрКФ, АсАТ, АлАТ, а также концентрацию лактата, общего белка, мочевины, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, общего кальция, неорганического фосфата, магния, С-реактивного белка в сыворотке крови и моче определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Япония), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostic (СПб). Содержание натрия, калия и хлоридов – ионселективным методом на ионселективном блоке биохимического анализатора Hitachi/ВМ 902. Концентрацию силовых кислот наборами реагентов «Сиалотест 100» (СПб). Концентрацию ионизированного

кальция рассчитывали из содержания общего кальция по белку сыворотки [3]. В депротенизированной сыворотке определяли содержание ПВК – по методу Бабаскина [4], продукты ПОБ сыворотки крови определяли в белковом осадке по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Продукты реакции регистрировали при длинах волн 270нм (ПОБ270), 363нм и 370нм (ПОБ363+370) [5]. Степень окисленной модификации белков выражали в единицах оптической плотности (ед.оп.пл.) на мг белка. Интенсивность хемилюминесценции и концентрацию витаминов Е и А определяли на анализаторе «Флюорат-02-АБЛФ-Т» (Россия). Содержание оксипролина в суточной моче определяли по реакции с реактивом Эрлиха [6]. Изучаемые показатели сыворотки крови и суточной мочи сравнивали со значениями сыворотки крови 15 практически здоровых людей в возрасте от 36 до 58 лет, 15 – в возрасте 20-35 лет.

Математические методы исследования. Результаты исследования обрабатывали методами непараметрической статистики. Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между двумя выборками оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса, с последующим множественным сравнением с использованием критерия Данна. Данные в таблицах представлены в виде средней арифметической (\bar{X}) и стандартного отклонения (SD).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования обнаружили, что показатели минерального обмена и обмена костной ткани в сыворотке крови и суточной моче обследованных пациентов имели определенные статистически значимые отличия (табл. 1). Так, у пациентов с нестабильными эндопротезами в сыворотке крови относительно нормы было снижено содержание общего кальция и магния, а также повышена суточная экскреция кальция и снижена экскреция фосфатов. При этом у пациентов со

Таблица 1. Показатели минерального обмена и обмена костной ткани в сыворотке крови и суточной моче обследованных пациентов ($\bar{X} \pm SD$).

Показатель	Норма	НСЭ	СЭ
Са _{ион} , ммоль/л	0,98±0,05	0,97±0,04	0,98±0,05
Са, ммоль/л	2,41±0,13	2,24±0,13*	2,28±0,14
Р, ммоль/л	1,20±0,16	1,20±0,18	1,29±0,20
Мг, ммоль/л	0,93±0,02	0,83±0,09*	0,87±0,08
Са, ммоль /сутки	3,95±0,86	<u>5,33±1,16*</u>	1,55±0,55*
Р, ммоль /сутки	27,4±8,3	18,7±2,6*	15,6±5,2*
ЩФ, Е/л	81,4±18,8	74,7±19,1	98,6±12,4
ТрКФ, Е/л	4,3±0,6	4,2±1,7	3,5±1,1
ЩФ/ТрКФ	21,4±5,9	19,8±8,9	30,3±5,8
СК, ммоль/л	3,06±0,41	3,98±1,03	4,16±0,57*
Оксипролин, мкмоль/сутки	196±64	242±60	327±92*

Примечание: * - достоверные отличия от нормы при $p < 0,05$; подчеркнуто – достоверные отличия от группы пациентов со стабильными эндопротезами при $p < 0,05$. НСЭ – группа пациентов с нестабильными эндопротезами; СЭ – группа пациентов со стабильными эндопротезами.

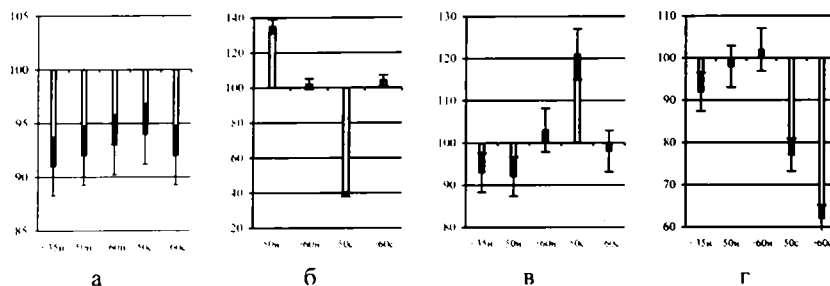


Рисунок 1. Изменения (в % от возрастной нормы) концентрации общего кальция в крови (а), в суточной моче (б) и активность щелочной (в) и костной кислой фосфатазы (г) в сыворотке крови пациентов.

Примечание: <35н – пациенты с нестабильными эндопротезами моложе 35 лет; 50н – пациенты с нестабильными эндопротезами, возраст 40-60 лет (основная группа); >60н – пациенты с нестабильными эндопротезами старше 60 лет; 50с – пациенты со стабильными эндопротезами, возраст 40-60 лет; >60с – пациенты со стабильными эндопротезами старше 60 лет.

Таблица 2. Показатели белкового, углеводного и липидного обменов в сыворотке крови обследованных пациентов (Xi±SD).

Показатель	Норма	НСЭ	СЭ
Общий белок, г/л	75,9±4,9	73,3±5,8	72,6±5,3
Альбумин, г/л	41,8±3,1	44,2±6,9	42,2±4,5
Мочевина, ммоль/л	5,10±1,00	5,55±0,97	4,72±1,61
Глюкоза	4,80±0,54	5,00±0,49	5,08±0,37
Лактат, ммоль/л	2,01±0,59	1,93±0,27	2,28±0,21
Пируват, мкмоль/л	178±39	160±44	315±23*
Общий холестерин, ммоль/л	5,95±1,02	5,25±0,99	5,19±1,16
Триглицериды, ммоль/л	1,82±0,45	1,42±0,43	1,32±0,44

Примечание: см. табл. 1.

стабильными эндопротезами отмечались следующие достоверные отличия от нормы: снижение экскреции кальция и фосфатов с мочой, рост концентрации оксипролина в моче и сиаловых кислот в сыворотке крови. Статистически значимые межгрупповые отличия были отмечены для кальция мочи – его средние значения у пациентов с нестабильными эндопротезами были выше показателей пациентов со стабильными эндопротезами. Активность ЩФ и соотношение ЩФ/ТрКФ, наоборот, у пациентов основной группы была значимо ниже показателей групп сравнения.

Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов с нестабильными эндопротезами был нарушен кальций-фосфорный баланс, равновесие в котором было смещено в сторону снижения уровня кальция в организме. При этом скорость ремоделирования кости у пациентов основной группы была ниже. Таким образом, полагая, что снижение костного обмена на фоне кальциевых потерь и приводило к развитию нестабильности, мы провели сравнительный анализ показателей обмена костной ткани у пациентов основных групп (возраст 40-60 лет) с пациентами дополнительных групп (возраст пациентов моложе 35 и старше 60 лет).

Нами обнаружено, что изменения концентрации общего кальция в сыворотке крови у всех изученных групп пациентов, относительно возрастной нормы, было снижено в пределах одинаковых значений (рис. 1а), при этом экскреция кальция с мочой значительно изменялась только у пациентов возрастной группы 40-60 лет (рис.

1б). Однако, у пациентов со стабильными эндопротезами (в возрастных группах 40-60 и старше 60 лет) отмечалась более значительная активность ЩФ и низкая ТрКФ (рис. 1в, г).

Таким образом, стабильность эндопротеза обеспечивается высокой активностью остеосинтетических процессов в большей степени, чем нарушения или отсутствие оных в минеральном обмена. Естественно, что такой вывод вполне ожидаем, однако, причины метаболически сниженной активности костного ремоделирования у пациентов с нестабильностью суставов, можно найти, изучая системные обменные нарушения у данных пациентов.

В частности нами обнаружено, что различия показателей белкового, углеводного и липидного обменов сыворотки крови у пациентов с нестабильными эндопротезами относительно нормы и пациентов со стабильными эндопротезами были не достоверны (табл. 2). Отмечено только значимое повышение содержания пирувата в сыворотки крови пациентов со стабильными эндопротезами относительно нормы и показателей пациентов основной группы. Статистически значимых отличий активности ферментов и показателей водно-солевого обмена сыворотки крови у пациентов двух основных сравниваемых групп обнаружено не было (табл. 3).

Наиболее значимые отличия касались показателей интенсивности перекисного окисления и антиоксидантной системы (табл. 4).

Обнаружено, что у пациентов с нестабильными

эндопротезами в крови было достоверно повышено, относительно нормы, содержание окисленно модифицированных белков, регистрируемых при 272 нм (ПОБ272), аналогичная тенденция была отмечена у пациентов со стабильными эндопротезами. Наибольшие отличия обнаружены для концентрации витамина Е. Его средний уровень в сыворотке крови пациентов с нестабильными эндопротезами был значимо ниже как нормы, так и показателей пациентов со стабильными эндопротезами. При этом у последних также отмечено низкое содержание витамина Е в крови относительно нормы.

Для более полного анализа выявленных межгрупповых отличий нами проведено сравнение значимо отличающихся показателей у пациентов основных групп (возраст 40-60 лет) с пациентами дополнительных групп. В частности обнаружено, что достоверное повышение уровня пирувата в крови отмечалось у пациентов со стабильными эндопротезами во всех возрастных группах (рис. 2а). Такие отличия в содержании данного метаболита говорили в пользу того, что у пациентов с развитием нестабильности эндопротеза происходили определенные нарушения оксигенации (гипоксия), как на системном

уровне, так и в пределах тканей оперированного сустава. Такое наблюдение позволяет отметить, что гипоксия может являться одним из факторов, сопровождающим формирование нестабильности сустава.

Помимо изменений уровня пирувата в сыворотке крови у пациентов всех возрастных групп с нестабильными эндопротезами отмечено существенное снижение уровня витамина Е, при этом, однако, у пациентов старше 60 лет со стабильными эндопротезами также снижалось содержание этого витамина (рис. 2б).

Отдельно стоит отметить изменения содержания в сыворотке крови обследованных пациентов С-реактивного белка, свидетельствующего о степени воспалительной реакции (рис. 2в). Оказалось, что у пациентов как с нестабильными, так и со стабильными эндопротезами, в возрастных группах 40-60 лет и старше 60 лет, содержание С-реактивного белка мало отличалось между группами и было в пределах верхней границы нормы. Зато у пациентов моложе 35 лет с нестабильными эндопротезами уровень данного белка был значительно повышен относительно нормы (во всех четырех наблюдениях).

Таблица 3. Активность ферментов и показатели водно-солевого обмена сыворотки крови у обследованных пациентов ($\bar{X} \pm SD$).

Показатель	Норма	НСЭ	СЭ
ЛДГ, Е/л	321±36	335±51	334±46
КК, Е/л	69±15	92±27	83±29
АсАТ, Е/л	18±6	20±3	19±6
АлАТ, Е/л	19±7	19±6	16±6
Натрий, ммоль/л	141±5	144±5	143±5
Калий, ммоль/л	4,45±0,50	4,36±0,46	4,67±0,55
Хлориды, ммоль/л	104±6	104±4	106±4

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 4. Интенсивность хемилюминесценции, концентрация окисленно модифицированных белков и витаминов в сыворотке крови обследованных пациентов ($\bar{X} \pm SD$).

Показатель	Норма	НСЭ	СЭ
Хемилюминесценция, ед.оп.пл.	118±24	151±84	130±60
ПОБ ₂₇₂ , ед.оп.пл./мг белка	198±25	225±17*	219±40
ПОБ ₃₆₁₋₃₇₀ , ед.оп.пл./мг белка	21±8	20±5	24±7
Витамин Е, мкг/мл	3,32±0,76	0,96±0,31*	1,62±0,48*
Витамин А, мкг/мл	0,28±0,12	0,27±0,13	0,25±0,12

Примечание: см. табл. 1.

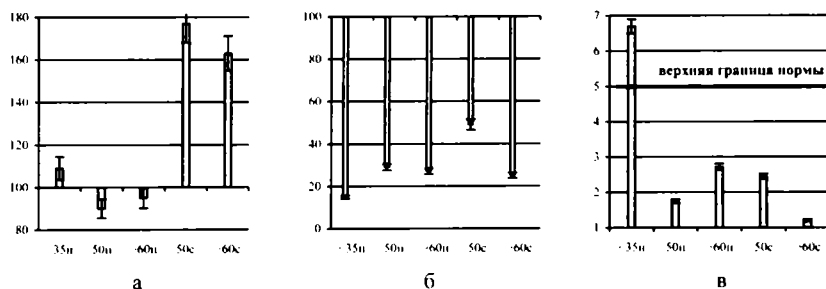


Рисунок 2. Изменения (в % от возрастной нормы) концентрации пирувата (а), витамина Е (б) и С-реактивного белка (в) в сыворотке крови обследованных пациентов.

Примечание: см. рис. 1.

Выводы

Таким образом, проведенные нами биохимические исследования показали, что нестабильность эндопротеза тазобедренного сустава развивается на фоне местных (в пределах тканей оперированного сустава) и системных нарушений метаболизма. Местные изменения связаны с нарушениями минерального баланса, ростом остеолитической активности и гипоксии. Такие изменения соответствуют картине метаболических проявлений остеопороза, приводящего к развитию нестабильности эндопротеза.

К системным этиологическим факторам, сопровождающим развитие нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава, можно отнести следующие обменные нарушения: гипоксия, антиоксидантная недостаточность, чрезмерная активация перекисного окисления. При этом такие метаболические нарушения в большей степени являются ведущими для пациентов старше 40, тогда как для пациентов 30-40 лет ведущим механизмом, приводящим к нестабильности эндопротеза, является развитие воспалительного процесса, являющегося, по-видимому, следствием реакции в системе «биологическая ткань – имплантат».

Исходя из выше изложенных представлений о механизмах двухуровневого нарушения обмена, приво-

дящих к формированию нестабильности эндопротезов тазобедренных суставов, можно предложить некоторые способы профилактики такого осложнения. Это, прежде всего, предотвращение минеральной (кальциевой), витаминной (за счет жирорастворимых витаминов) недостаточности, предупреждение развития гипоксии. ■

Стогов М.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник клинико-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган; Максимов А.Л. – аспирант ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган; Ефимов Д.Н. – аспирант ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган; Рева М.А. – аспирант ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган; Чезуров О.К. – д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 14 ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган; Ткачук Е.А. – научный сотрудник клинико-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган; Автор, ответственный за переписку: Максимов Александр Леонидович, 640014, г. Курган, ул. М.Ульяновой, 6, ФГБУ «РНЦ «ВТО», 8 травматолого-ортопедическое отделение, E-mail: aletax1@yandex.ru

Литература:

1. Николенко В.К., Бурыченко Б.П., Давыдов Д.В., Николенко М.В. Эндопротезирование при ранениях, повреждениях и заболеваниях тазобедренного сустава. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – 356с.
2. Тихилов Р.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава, Р.М. Тихилов, В.М. Шаповалов. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2008. – 301с.
3. Справочник по лабораторным методам исследования; под ред. Л.А. Даниловой. СПб.: Питер, 2003. 736 с.
4. Бабаскин Б.С. Определение пировиноградной кислоты модифицированным методом Умбрайта. Лабораторное дело. 1976. № 3. С. 76-78
5. Различия в процессах перекисного окисления белков у беременных крыс, селективных по порогу возбудимости нервной системы; А.В. Вьюшина [и др.] Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. № 3. С. 292-294.
6. Bergman I., Lextley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. Anal. Chem. 1963. №12. P. 1961-1965