

ОПТИМИЗАЦИЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Белова С.В., Мамонова И.А., Пучиньян Д.М., Бабушкина И.В., Гладкова Е.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия (410002, Саратов, ул. Чернышевского, 148), e-mail: sarniito_bsv@mail.ru

Целью исследования явилась оптимизация комплекса тестов для лабораторной оценки и мониторинга активности патогенетических механизмов деформирующего остеоартроза при ревмоортопедическом лечении. Обследовано 20 больных идиопатическим остеоартрозом коленного сустава до и после его тотального эндопротезирования и 18 практически здоровых людей, составивших группу сравнения. Оценку нарушения метаболизма соединительной ткани проводили по содержанию гликозаминогликанов. Учитывая, что повышенная интенсивность процессов перекисного окисления липидов играет важную роль в деструкции тканей, в том числе и гиалинового хряща, определяли уровень малонового диальдегида и активность сывороточного антиоксиданта церулоплазмينا. Одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования остеоартроза является воспаление, активность которого оценивали по содержанию лейкоцитов в крови, лейкоцитарной формуле, СОЭ, количеству С-реактивного белка в сыворотке крови. По сравнению с показателями лиц группы сравнения у больных гонартрозом до операции отмечались лабораторные признаки выраженной деструкции суставного хряща, повышенная активности перекисного окисления липидов на фоне усиленной антиоксидантной защиты, наличие активного воспалительного процесса. В первые трое суток после операции отмечалось статистически значимое усиление проявлений деструкции тканей, активизация воспалительного процесса и перекисидации липидов вследствие хирургической агрессии. Затем в течение месяца после операции практически все показатели возвращались к исходным значениям, свидетельствуя о том, что изменения в организме больных остеоартрозом носят системный характер, а эндопротезирование является паллиативной операцией, улучшающей качество жизни больных. Анализ полученных результатов позволяет рекомендовать для клинического контроля за активностью патологического процесса и эффективностью медикаментозной терапии использование тестов на определение СОЭ и количества С-реактивного белка как показателей активности воспалительного процесса, а также уровня молекул средней массы как интегративного показателя эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, коленный сустав, эндопротезирование, патогенетические механизмы, диагностика активности патологического процесса

DEGENERATIVE PROCESS ACTIVITY MONITORING OPTIMIZATION IN OSTEOARTHRISIS PATIENTS BEFORE AND AFTER TOTAL KNEE REPLACEMENT

Belova S. V., Mamonova I. A., Puchinyan D. M., Babushkina I. V., Gladkova E. V.

Federal State Budget Institution «Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia (410002, 148, Chernyshevskogo Str., Saratov). e-mail: sarniito_bsv@mail.ru

The aim of the study was to optimize a laboratory testing complex for pathogenic mechanisms activity monitoring in osteoarthropathy deformans in case of rheumoorthopedic treatment. 20 idiopathic knee joint osteoarthrosis patients were examined before and after total knee replacement as well as 18 apparently healthy individuals in comparison group. Metabolic disorders estimation in connective tissue was conducted according to glycozaminoglycans concentration. Taking into account that increased intensity of lipid peroxidation plays an important role in tissue destruction including hyaline cartilage, malondialdehyde level and serum antioxidant ceruloplasmin activity were measured. One of the pathogenic mechanisms of osteoarthrosis development and progression is inflammation which intensity was estimated through the WBC concentration, leucogram, ESR and C-reactive protein concentration in blood serum. When compared with comparison group indexes of gonarthrosis patients it was found that there were presurgical signs of expressed joint cartilage destruction, active inflammation process and increased lipid peroxidation intensity on the background of enhanced antioxidant protection. In the first three days postsurgically there was statistically significant intensification of

tissue destruction processes, inflammatory process and lipid peroxidation activation due to the surgical intervention. In the course of one month postsurgically almost all indexes returned to original values which illustrate that these changes are systemic and total replacement is a palliative operation making patients' life better. Results assessment allow recommending ESR and C-reactive protein tests these being the indexes of inflammation process activity and average weight molecules level test being the integrative index of endogenous intoxication for the clinical control of pathologic process activity and drug therapy effectiveness.

Keywords: osteoarthropathy deformans, knee joint, endoprosthesis replacement, pathogenic mechanisms, pathological process activation diagnostics.

Деформирующий остеоартроз (ДОА) – широко распространённое заболевание опорно-двигательной системы. Эпидемиологическое исследование, проведенное среди городского населения России в конце 80-х годов, выявило наличие остеоартроза у 6,43% обследованных [2]. Консервативное лечение при деформирующем остеоартрозе (ДОА) носит, как правило, симптоматический характер и направлено на купирование боли и воспалительного процесса. Ортопедическое лечение входит в комплекс мероприятий по реабилитации больных и достаточно широко применяется в настоящее время. Однако, как известно, оперативное вмешательство оказывает хоть и временное, но существенное воздействие на метаболические процессы в организме [8, 9, 10]. У больных ДОА оперативное лечение накладывается на исходный неблагоприятный метаболический фон дегенеративно-деструктивных изменений в соединительнотканых суставных структурах. [1]. Объективная оценка степени тяжести состояния пациентов в процессе лечения остается важной проблемой [8], так как определяет выбор адекватной медикаментозной коррекции метаболических нарушений, связанных с основным заболеванием и операционной агрессией. Вместе с тем, информационная ценность исследования не должна существенно отражаться на его финансовой составляющей.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования стала оптимизация комплекса тестов для лабораторной оценки активности патологического процесса у больных ДОА при ревмоортопедическом лечении.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациентов с идиопатическим остеоартрозом коленного сустава, находившихся на стационарном лечении в СарНИИТО в течение 2014-2015 гг. Среди обследованных было 13 мужчины и 7 женщин в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст составил $64,80 \pm 2,45$ года). Средняя продолжительность заболевания у пациентов составила $8,05 \pm 1,02$ года. Всем больным было выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава. В исследование были включены пациенты без висцеральной патологии и тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут вызвать дополнительные метаболические изменения и повлиять, таким образом, на исследуемые показатели.

Контрольную группу составили 18 практически здоровых людей (добровольных доноров) в возрасте от 42 до 68 лет, среди которых было 12 мужчин и 6 женщин.

Исследования проводили до операции, в 1-3-и, 7-14-е, 21-30-е сутки послеоперационного периода, используя комплекс лабораторных тестов, состоящий из гематологических и биохимических методов исследования.

Гематологические методы включали: определение количества эритроцитов и лейкоцитов, СОЭ, содержания гемоглобина, подсчёт лейкоцитарной формулы.

Биохимические методы были направлены на выяснение активности воспалительного процесса, активности перекисного окисления липидов и выраженности процесса дегенерации соединительной ткани. Об активности воспаления судили по содержанию С-реактивного протеина. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов изучали путем определения уровня малонового диальдегида по образованию окрашенного комплекса при его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой [4], а также оценки состояния сывороточного (неклеточного) ферментного звена антиоксидантной системы по активности церулоплазмينا, выявляемой по степени окисления раствора пара-фенилендиамина в сыворотке крови модифицированным методом Ревина [3], выражая ее в условных единицах (у.е.), получаемых при умножении экстинкции опытной пробы на 100 [5]. Состояние метаболизма соединительной ткани оценивали по содержанию гликозаминогликанов, входящих в состав протеогликанов и являющихся одними из основных ее биополимеров. Лабораторную оценку совокупности метаболических нарушений проводили путем количественного определения общепринятого интегрального маркера – молекул средней массы по методу Н.И. Габриэлян с соавт. [7]. Указанные тесты были выбраны с учетом их информативного значения.

Статистическую обработку цифрового материала осуществляли при помощи использования пакета прикладных программ «MedStat». Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение переменных соответствовало нормальному, поэтому оценку различий между выборками проводили вычислением t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных идиопатическим гонартрозом в дооперационном периоде лабораторные показатели выявили наличие воспаления, активацию перекисного окисления липидов, усиление активности церулоплазмينا, деструктивную метаболическую активность в соединительной ткани. Так, было установлено статистически значимое повышение СОЭ до $16 \pm 1,9$ мм/ч при норме $6,4 \pm 0,9$ мм/ч ($p < 0,001$). Уровень С-реактивного протеина у

обследованных пациентов до оперативного вмешательства достигал $2,15 \pm 0,09$ мг/л при норме $1,42 \pm 0,06$ мг/л ($p < 0,001$). Дооперационный уровень малонового диальдегида составлял $4,31 \pm 0,24$ мкмоль/л при нормальных значениях $2,73 \pm 0,10$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Активность сывороточного антиоксидантного фермента церулоплазмينا до операции у обследованных больных была статистически достоверно повышена – $33,51 \pm 1,28$ у.е. при норме $30,06 \pm 1,37$ у.е. ($p < 0,05$). Содержание гликозаминогликанов в сыворотке крови у всех пациентов до операции было статистически значимо высоким – $1,21 \pm 0,15$ г* 10^{-2} /л при нормальных величинах $0,66 \pm 0,02$ г* 10^{-2} /л ($p < 0,001$). Концентрация молекул средней массы ($0,33 \pm 0,04$ ед.опт.пл.) в этот период была существенно выше, чем у лиц контрольной группы ($0,24 \pm 0,02$ ед.опт.пл.; $p < 0,01$).

Операционная травма усугубила общее состояние организма. В течение первых трех суток после эндопротезирования коленного сустава изучаемые лабораторные показатели демонстрировали активацию процессов воспаления и перекисного окисления липидов на фоне усиления антиоксидантной защиты, выраженную тенденцию к увеличению продуктов распада соединительной ткани и нарастание концентрации молекул средней массы (табл.1). В первые трое суток после оперативного пособия СОЭ статистически достоверно увеличилась до $24 \pm 2,3$ мм/ч ($p < 0,001$), содержание С-реактивного белка выросло до $2,78 \pm 0,13$ мг/л ($p_1 < 0,001$), одновременно с ростом концентрации малонового диальдегида ($5,15 \pm 0,34$ мкмоль/л; $p_1 < 0,05$) наблюдался подъем уровня церулоплазмينا ($37,24 \pm 0,99$ у.е.; $p_1 < 0,05$), свидетельствующий о наличии компенсаторных возможностей в системе перекисного окисления липидов. Тенденцию к увеличению в ближайшем послеоперационном периоде концентрации гликозаминогликанов ($1,67 \pm 0,19$ г* 10^{-2} /л; $p_1 > 0,05$) следует рассматривать как результат травматичности оперативного вмешательства. Вместе с тем, существенно высокие значения содержания молекул средней массы в данный период наблюдения ($0,48 \pm 0,06$ ед.опт.пл.; $p_1 = 0,05$) отражали выраженную интоксикацию организма продуктами усиленного катаболизма тканей.

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у лиц группы сравнения и больных гонартрозом до и после эндопротезирования коленного сустава (n=20)

Показатели	Контрольная группа	Больные деформирующим остеоартрозом			
		до операции	после операции		
			1-3 сутки	7-14 сутки	21-30 сутки
СОЭ, мм/ч	$6,4 \pm 0,9$	$16 \pm 1,9$ $p < 0,001$	$24 \pm 2,3$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$20 \pm 2,1$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$21 \pm 2,3$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
С-реактивный протеин, мг/л	$1,42 \pm 0,06$	$2,15 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$2,78 \pm 0,13$ $p < 0,001$	$1,26 \pm 0,09$ $p > 0,05$	$1,20 \pm 0,16$ $p > 0,05$

			$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$2,73 \pm 0,10$	$4,31 \pm 0,24$ $p < 0,001$	$5,15 \pm 0,34$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	$4,84 \pm 0,27$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,63 \pm 0,22$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Церулоплазмин, у.е.	$30,06 \pm 1,37$	$33,51 \pm 1,28$ $p < 0,05$	$37,24 \pm 0,99$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	$35,06 \pm 1,03$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$34,68 \pm 0,78$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 = 0,05$
Гликозаминогликаны, $г \cdot 10^{-2}/л$	$0,66 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,15$ $p < 0,001$	$1,67 \pm 0,19$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	$1,54 \pm 0,17$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,22 \pm 0,20$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Молекулы средней массы, ед.опт.пл.	$0,24 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,04$ $p = 0,05$	$0,48 \pm 0,06$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,05$	$0,32 \pm 0,04$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,31 \pm 0,05$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p – достоверность по отношению к данным группы сравнения; p_1 – достоверность по отношению к данным до операции; p_2 – достоверность по отношению к данным в первые трое суток после операции.

Дальнейшее наблюдение (с 7 по 30 сутки после операции) за больными после эндопротезирования коленного сустава, выполненного по поводу идиопатического гонартроза, показало, что СОЭ осталась высокой на протяжении 30 суток, при этом концентрация С-реактивного протеина уже на 7-14 сутки достигла значений контрольной группы. Уровень малонового диальдегида и активность церулоплазмينا вернулись к дооперационным значениям. То же произошло и с содержанием гликозаминогликанов в сыворотке крови. Концентрация молекул средней массы, отражающих выраженность эндогенной интоксикации, также опустилась до исходных величин.

Полученные результаты доказывают, что тотальное эндопротезирование суставов является патогномичным методом лечения, так как удаляются пораженные мягкие ткани сустава (капсула, связки, гиалиновый хрящ) – очаг воспаления и источник поддержания аутоиммунного процесса в организме, о чем свидетельствует снижение уровня С-реактивного протеина после эндопротезирования сустава до величины практически здоровых людей. С другой стороны, возвращение после тотального замещения сустава большинства тестов к дооперационным значениям говорит о том, что идиопатический остеоартроз – системное заболевание, патогенез которого далеко ещё не изучен. И в отношении этой стороны вопроса эндопротезирование является паллиативным методом лечения.

Касаясь оптимизации комплекса лабораторных тестов, предназначенных для мониторинга состояния патогенетических звеньев развития и прогрессирования

идиопатического остеоартроза, следует, вероятно, в клинических условиях придерживаться формулы «цена – эффективность». Учитывая, что основные механизмы патогенеза остеоартроза, по современным представлениям, сопряжены с воспалением, аутоиммунными и деструктивными процессами в соединительнотканых структурах, ведущими к прогрессирующей потере основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, а также с интенсификацией перекисного окисления липидов, приводящего к выраженным метаболическим нарушениям, можно рекомендовать ограничить клиничко-лабораторный комплекс 3 тестами на определение СОЭ и содержания С-реактивного протеина в сыворотке крови (контроль за воспалительным и аутоиммунным компонентами патогенеза) и уровня молекул средней массы как универсального биохимического показателя эндогенной интоксикации (контроль за метаболическим компонентом патогенеза). Вместе с тем, для углубленного изучения патогенеза остеоартроза, на наш взгляд, целесообразно провести лабораторно-инструментальную оценку состояния метаболизма костной ткани [6].

Заключение

Объективную оценку активности воспалительного процесса и метаболического статуса больных деформирующим остеоартрозом до и после эндопротезирования коленных суставов можно получить с помощью оптимизированного лабораторного комплекса, состоящего из тестов по определению СОЭ, содержания С-реактивного протеина, молекул средней массы. Полученные результаты следует использовать для выбора тактики ведения данного контингента больных и оценки эффективности медикаментозной терапии препаратами противовоспалительного и детоксицирующего действия.

Список литературы

1. Белова С.В., Карякина Е.В., Гладкова Е.В., Блинникова В.В. Состояние метаболического гомеостаза больных деформирующим артрозом при оперативном пособии // Клинич. лаб. диагностика. – 2013. – № 9. – С. 110.
2. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988. 237 с.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия (пособие для врачей-лаборантов). – Минск, 1976. – 311 с.
4. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8-10.

5. Пишак В.П., Ярмольчук Г.М. Материал для осуществления внешнего контроля качества определения активности церулоплазмина // Клини. лаб. диагностика. – 1998. – № 4. – С. 35-36.
6. Система лабораторно-инструментальной оценки состояния метаболизма костной ткани / Гладкова Е.В., Федонников В.С., Царева Е.Е. [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-5. – С. 925-928.
7. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. Рекомендации / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев [и др.]. – М., 1985. – 18 с.
8. Смирнова Л.И. Клиническая оценка тяжести операционной травмы // Клінічна хірургія. – 2013. – № 5. – С. 61-66.
9. Цитокинопосредованные особенности метаболического состояния костной ткани при эндопротезировании крупных суставов у больных остеоартрозом / Карякина Е.В., Гладкова Е.В., Федонников А.С. [и др.] // XI Конгресс Российского артроскопического общества, посвященный 130-летию со дня рождения академика Н.Н. Приорова. – М., 2015. – С. 45-46.
10. Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. Эндогенная интоксикация в хирургии // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1990. – №4. – С. 3-8.

Рецензенты:

Щуковский В.В., д.м.н., профессор, ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов;

Киреев С.И., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии, ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.