

Н.В. Захарова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ЛЕГГА – КАЛЬВЕ – ПЕРТЕСА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИДОЛА*Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)*

В статье представлены результаты изучения показателей антиоксидантной системы (церулоплазмينا, витамина Е) и перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов жирных кислот, малонового диальдегида, гидроперекисей липидов) у больных с болезнью Легга – Кальве – Пертеса. Показана взаимосвязь динамики этих показателей с применением мексидола в комплексе восстановительного лечения у данных больных, восстановление которых отражает положительную динамику течения заболевания.

Ключевые слова: антиоксиданты, болезнь Легга – Кальве – Пертеса, мексидол

INTERRELATION OF THE DYNAMICS OF INDICES OF ANTIOXIDANT SYSTEM AND LIPID PEROXIDATION IN THE TREATMENT OF LEGG – CALVE – PERTHES SYNDROME WITH THE USE OF MEXIDOL

N.V. Zakharova

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

The article presents the results of the study of indices of antioxidant system (ceruloplasmin, vitamin E) and lipid peroxidation (diene conjugates of fatty acids, malonic dialdehyde, lipids hydroperoxides) in patients with Legg – Calve – Perthes syndrome. The work also shows an interrelation between the dynamics of these indicators and the use of mexidol in the complex of rehabilitation of patients with Legg – Calve – Perthes syndrome whose recovery reflects positive dynamics of the disease.

Key words: antioxidants, Legg – Calve – Perthes syndrome, mexidol

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Легга – Кальве – Пертеса представляет собой сложный патологический процесс в тазобедренном суставе, в основе которого лежат ишемические нарушения, приводящие к асептическому некрозу эпифиза головки бедренной кости, исходом которого является нарушение нормального анатомического строения и функции сустава. В структуре ортопедической патологии болезнь Легга – Кальве – Пертеса составляет 0,17 – 1,9 % случаев, а среди заболеваний тазобедренного сустава у детей – 25 – 30 % [1, 9, 13]. Поражаются дети от 5 до 7 лет [10]. Мальчики болеют в 4 – 5 раз чаще девочек [8].

В развитии болезни Легга – Кальве – Пертеса решающую роль играет оксидантный стресс и снижение защитной функции антиоксидантной системы (АОС). Суставные ткани весьма чувствительны к воздействию внутренних и внешних факторов, под влиянием которых может произойти спазм или тромбоз сосудов субхондральной зоны кости или синовиальной оболочки с последующим нарушением микроциркуляции и развитием кислородной недостаточности в хряще [1].

На первой стадии процесса образуются диеновые конъюгаты жирных кислот. Из образовавшихся диеновых конъюгатов жирных кислот при дальнейшем воздействии на них гидроксильных радикалов образуются гидроперекиси липидов. В местах присоединения перекисных радикалов жирные кислоты разрываются на фрагменты, на

краях которых расположены альдегидные группы, обладающие высокой реакционной способностью. Если разрыв произошел с двух сторон, образуется малоновый диальдегид. Реагируя с SH- и SN₃-группами белков, малоновый диальдегид подавляет активность ферментов: цитохромоксидазы, гидроксилазы и т.д. Таким образом, процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ) принадлежит существенная роль в регуляции метаболизма мембранных липидов, изменении физико-химических свойств и проницаемости биологических мембран в физиологических условиях [4].

Продукты ПОЛ представляют опасность для организма лишь в случае нарушения функционирования АОС или истощения ее резервных возможностей. Система антиперекисной защиты состоит из ферментативного и неферментативного звеньев. Ферментативная система включает несколько ферментов: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу и церулоплазмин. Многие из них катализируют реакции, в результате которых токсичные свободные радикалы и перекиси обезвреживаются [2]. Группа веществ, обладающих способностью тормозить образование перекисей, отнесена в группу антиоксидантов [7].

Во всех способах лечения болезни Легга – Кальве – Пертеса, на наш взгляд, не хватает фактора, который способен воздействовать на патогенетические процессы и препятствовать переходу в необратимую стадию остеонекроза, в

том числе путем предотвращения расширения объема нейродистрофических тканевых и сосудистых реакций, повышая эффективность проводимого лечения. На наш взгляд, таким фактором является антиоксидантная терапия в комплексе лечения болезни Легга — Кальве — Пертеса.

Наиболее эффективными в качестве соединений, повышающих резистентность организма к разнообразным отрицательным воздействиям, являются соединения пиримидинового ряда. Они способны ускорять регенерацию эпителия, слизистых оболочек, мышц, костей, сухожилий, различных отделов нервной системы. Ранее в своей работе Э.В. Педь использовала эмоксипин [7]. Внутрикостное подведение эмоксипина к очагу поражения уменьшает в нем активность перекисидации липидов, что улучшает клинико-рентгенологические показатели течения патологического процесса, уменьшает степень тяжести поражения эпифиза и способствует более быстрому восстановлению костной структуры и формы головки бедра [6, 11].

Хроническая ишемия проксимального отдела бедренной кости при болезни Легга — Кальве — Пертеса предполагает в комплексе лечения антиоксидантную терапию [12], мы в нашем исследовании использовали антиоксидант мексидол.

Мексидол препятствует активации перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы, предотвращает развитие патологических изменений в сосудистой стенке. Мексидол подавляет агрегацию тромбоцитов, вызываемую коллагеном, тромбином, АДФ и арахидоновой кислотой, ингибирует фосфолипазу циклических нуклеотидов тромбоцитов [3, 5]. Таким образом, мексидол оказывает многогранное биологическое действие: антикоагулянтное, ангиопротекторное, пролонгированное антиоксидантное, т.е. влияет практически на все звенья патологической системы, формирующей болезнь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 39 пациентов с болезнью Легга — Кальве — Пертеса, которые находились на лечении в ортопедо-травматологическом отделении Амурской областной детской клинической больницы. Основную группу составляли пациенты с болезнью Легга — Кальве — Пертеса, получавшие комплексное лечение с применением антиоксидантов (26 детей в возрасте от 3 до 14 лет, в том числе 24 мальчика и 2 девочки). Группу сравнения составили пациенты, в комплексе лечения не использовали антиоксиданты (13 человек — 11 мальчиков и 2 девочки — в возрасте от 5 до 10 лет). В качестве препарата для антиоксидантной терапии применяли мексидол, который инъецировали внутримышечно. Детям в возрасте до 8 лет мексидол вводили по 1,0 мл (50 мг/мл) в течение 5 дней, для детей в возрасте от 9 до 13 лет доза препарата составляла 1,5 мл (75 мг/мл) в течение 5 дней, пациентам в возрасте от 14 до 18 лет мексидол назначали по 2,0 мл (100 мг/мл).

Для контроля эффективности лечения использовали плазму крови. Для этого кровь, не менее 5 мл, забирали из локтевой вены утром натощак до проведения антиоксидантной терапии и после окончания лечения на 6-е сутки. После центрифугирования крови исследование полученной плазмы (не менее 3 мл) проводили на кафедре биохимии Амурской государственной медицинской академии. Оценку эффективности антиоксидантной терапии в комплексе консервативного лечения проводили путем определения антиоксидантов плазмы крови до и после лечения. Изучали концентрацию церулоплазмينا, диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, витамина Е, малонового диальдегида.

Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови определяли методом, основанном на окислении р-фенилендиамина при участии церулоплазмينا (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976). Содержание витамина Е определяли в липидных экстрактах из крови и тканей по цветной реакции с дипиридиллом и FeCl_3 (Кисилевич Р.Ж., Скварко С.И., 1972). Концентрацию малонового диальдегида в плазме крови изучали по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой (Бородин Е.А., Арчаков А.И., 1987). Определение содержания диеновых конъюгатов проводили по методике И.Д. Стальной (1977). Применяли метод изучения концентрации гидроперекисей липидов, основанный на их способности окислять ионы Fe^{2+} с последующей реакцией на Fe^{3+} с тиоцианатом аммония (Романова Л.А., Стальная И.Д., 1977).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение результатов лечения у пациентов основной группы и группы сравнения проводили путем оценки динамики изменения концентрации в плазме крови диеновых конъюгатов жирных кислот, малонового диальдегида, гидроперекисей липидов, церулоплазмينا, витамина Е в сопоставлении с исходными параметрами указанных биохимических показателей (табл. 1).

В ходе исследования было зарегистрировано снижение средних значений концентрации продуктов ПОЛ после лечения в обеих группах, за исключением концентрации гидроперекисей липидов в группе, не использующей антиоксидантную терапию больных. В этой группе после лечения отмечается недостоверное уменьшение содержания гидроперекиси липидов, что указывает на наличие определенного влияния проводимого лечения на систему ПОЛ и АОС (табл. 2).

Вместе с тем, схема лечения с применением антиоксидантной терапии оказалась более эффективной, о чем свидетельствует динамика показателей ПОЛ в плазме крови у данной категории пациентов.

В группе больных, получавших при лечении антиоксидантную терапию, отмечалось достоверное уменьшение концентрации показателей АОС при исследовании изменения содержания всех параметров, характеризующих деятельность

Таблица 1

Характеристика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Исследуемые показатели		До лечения (n = 39)	После лечения с применением антиоксидантов (n = 26)	После лечения без использования антиоксидантов (n = 13)
Продукты перекисного окисления липидов	Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	40,74 ± 6,53	31,78 ± 3,76**	39,06 ± 5,40*
	Малоновый диальдегид, нмоль/мл	9,20 ± 1,15	6,78 ± 1,57**	8,25 ± 0,87**
	Гидроперекиси липидов, нмоль/мл	30,45 ± 1,95	29,20 ± 1,74*	29,99 ± 1,72***
Антиоксидантная система	Церулоплазмин, мг/100 мл	22,27 ± 2,72	27,32 ± 4,59**	23,07 ± 2,82***
	Витамин Е, мкг/мл	38,17 ± 7,06	46,38 ± 5,88**	41,73 ± 6,65***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** – $p > 0,05$ – достоверности различия показателей после лечения по отношению к исходным значениям.

Таблица 2

Соотношение диеновых конъюгатов жирных кислот, малонового диальдегида, гидроперекиси липидов, церулоплазмينا и витамина Е в плазме крови здоровых людей и у пациентов до и после лечения

Исследуемый показатель	До лечения (n = 26)	После лечения с применением антиоксидантов (n = 26)	После лечения без антиоксидантов (n = 13)	Здоровые люди (n = 9)
Диеновые конъюгаты жирных кислот, нмоль/мл	40,74 ± 6,53	31,78 ± 3,76 ($p_{1,2} < 0,001$)	39,06 ± 5,4 ($p_{1,3} < 0,05$)	28,2 ± 5,8
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	9,20 ± 1,15	6,78 ± 1,57 ($p_{1,2} < 0,001$)	8,25 ± 0,87 ($p_{1,3} < 0,001$)	3,79 ± 0,27
Гидроперекись липидов, нмоль/мл	30,45 ± 1,95	29,20 ± 1,74 ($p_{1,2} < 0,05$)	29,99 ± 1,72 ($p_{1,3} > 0,05$)	26,4 ± 2,3
Церулоплазмин, мг/100 мл	22,27 ± 2,72	27,32 ± 4,59 ($p_{1,2} < 0,001$)	23,07 ± 2,82 ($p_{1,3} > 0,05$)	28,3 ± 2,72
Витамин Е, мкг/мл	38,17 ± 7,06	46,38 ± 5,88 ($p_{1,2} < 0,001$)	41,73 ± 6,65 ($p_{1,3} > 0,05$)	44,1 ± 3,0

данной системы, что говорит о восстановлении первой и второй линий антиоксидантной защиты. Напротив, у не использующих антиоксидантную терапию больных концентрация показателей АОС увеличилась статистически недостоверно, что свидетельствует о недостаточной эффективности применяемых в данной группе методов лечения в отношении восстановления АОС.

Таким образом, результаты обследования больных с болезнью Легга – Кальве – Пертеса в динамике лечения свидетельствуют об эффективности применения антиоксидантной терапии при данном заболевании. При болезни Легга – Кальве – Пертеса установлено значительное (в среднем на 21,3 %) снижение уровня церулоплазмينا в плазме крови в сравнении с «нормальной» величиной у здоровых лиц (28,3 мг / 100 мл). После оперативного вмешательства и первого курса антиоксидантной терапии исходно низкая концентрация церулоплазмينا, свидетельствующего о состоянии АОС, не достигает «нормы» (28,3 мг / 100 мл), однако имеет значительную (в среднем на 18 %) тенденцию к повышению его содержания в плазме крови. Кроме того, отмечается повышение в среднем на 17,7 % концентрации другого показателя состояния АОС – витамина Е, что характеризует процесс восстановления второй линии антиоксидантной защиты. На этом фоне после применения антиоксидантной терапии отмечается тенденция к уменьшению продуктов ПОЛ в плазме крови, на что указывает снижение в среднем на 21,9 % концентрации дие-

новых конъюгатов жирных кислот, уменьшение в среднем на 26,3 % содержания малонового диальдегида, снижение в среднем на 4,1 % концентрации гидроперекисей липидов.

ВЫВОДЫ

1. Изучена динамика изменений показателей АОС при болезни Легга – Кальве – Пертеса: установлено значительное, в среднем на 21,3 % (6,03 мг / 100 мл), снижение уровня церулоплазмينا в плазме крови в сравнении с «нормальной» величиной у здоровых лиц (28,3 мг / 100 мл). После оперативного вмешательства и первого курса антиоксидантной терапии низкая концентрация церулоплазмينا повышается в среднем на 18 % (5,05 ± 1,87 мг / 100 мл). Отмечается повышение в среднем на 17,7 % (8,21 ± 1,18 мкг/мл) концентрации витамина Е. Таким образом, результаты обследования больных с болезнью Легга – Кальве – Пертеса в динамике лечения свидетельствуют об эффективности применения мексидола.

2. Исследована динамика изменений маркеров ПОЛ при болезни Легга – Кальве – Пертеса в условиях комплексного лечения с применением мексидола: отмечается снижение концентрации диеновых конъюгатов жирных кислот – в среднем на 21,9 % (8,96 ± 2,77 нмоль/мл), уменьшение в среднем на 26,3 % (2,42 ± 0,42 нмоль/мл) содержания малонового диальдегида, снижение в среднем на 4,1 % (1,25 ± 0,21 нмоль/мл) концентрации гидроперекисей липидов.

3. При отсутствии в комплексном лечении болезни Легга — Кальве — Пертеса антиоксидантой терапии течение заболевания носит более длительный и упорный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банаков В.В., Еськин Н.А., Михайлова Л.К. Диагностика остеохондропатий тазобедренного сустава у детей на дорентгенологической стадии заболевания // Матер. VII съезда травматологов-ортопедов России. — Новосибирск, 2002. — Т. 2. — С. 180 — 182.
2. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. — 1998. — Т. 52, № 9. — С. 540 — 558.
3. Винтин Н.А. Влияние димефосфона, мексидола и вамина на гемостаз и перекисное окисление липидов при длительном иммобилизационном стрессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 1999. — 24 с.
4. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1989. — № 4. — С. 7 — 19.
5. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — № 1. — С. 2 — 12.
6. Малахов О.А., Цыкунов М.Б., Шарпарь В.Д. Нарушения развития тазобедренного сустава: клиника, диагностика, лечение. — Ижевск: Удмуртский государственный университет, 2005. — 308 с.
7. Педь Э.В. Адаптация к холоду как фактор риска болезни Пертеса у детей Амурской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 31 с.
8. Пулатов А.Р., Бояринцева Ю.Н. Возможности денситометрического исследования в дифференциальной диагностике болезни Пертеса // Реабилитация больных с повреждениями и заболеваниями костей таза. Новые технологии в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы: матер. республикан. науч.-практ. конф. — Екатеринбург, 2003. — С. 91 — 92.
9. Сурай П.Ф., Ионов И.А., Лысенко С.Н. Биологическая роль витамина Е в размножении человека и сельскохозяйственных птиц // Шотландский сельскохозяйственный колледж. — Охинкрив, Эйр, Шотландия, 2008. — С. 1 — 2.
10. Чеченова Ф.В. Эпифизарная дисплазия головок бедер — дисплазия Майера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 24 с.
11. Batory I. Die Entstehung und Bedeutung der latenten, ischamischen Phase als atilogischer Faktor des Morbus Perthes // Z.Orthop. — 1981. — Bd. 119, N 2. — S. 227 — 283.
12. Bergeron M., Ferriero D.M., Vreman H.J. Hypoxia-ischemia, but not hypoxia alone, induces the expression of heme oxygenase-1 (HSP32) in new born rat brain // Cerebral blood flow and metabolism. — 1997. — Vol. 17, N 36. — P. 647 — 658.
13. Cathro A., Kirkaldy-Willis W. Treatment of Perthes' disease of the hip by cancellous bone grafting. Preliminary report // J. Bone Jt. Surg. — 1963. — Vol. 45, N 2. — P. 284 — 291.

Сведения об авторе

Захарова Наталья Витальевна — аспирант кафедры травматологии и ортопедии с курсом стоматологии и ВПХ Амурской государственной медицинской академии (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95; тел.: 8 (909) 818-96-59; e-mail: zakharova58@inbox.ru)