

УДК 616.72-002.18-07(048.8)

Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы)

В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, Д. В. Морозенко, И. В. Корж

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Ключевые слова: эндопротезирование, крупные суставы, гемостаз, биохимические и иммунологические маркеры, диагностика

Известно, что операции эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов могут быть сопряжены с рядом осложнений: тромбозами и тромбоэмболией вен нижних конечностей, изменением гематологических, биохимических и иммунологических показателей гомеостаза, развитием парапротезной инфекции [1–5]. При подготовке к тотальному эндопротезированию суставов, особенно у лиц старческого возраста, необходимо тщательное и всестороннее предоперационное обследование, что позволит свести к минимуму операционные риски [6]. Целесообразность комплексного лабораторного анализа пациентов обусловлена возможным наличием сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, стенокардии, ожирения, сахарного диабета и др. [7].

Согласно результатам наших исследований, изменения гемостаза на терминальных стадиях остеоартроза проявляются нарушением системы фибринолиза, что создает риск развития тромбоэмболии [8]. По данным различных авторов, наиболее часто при эндопротезировании крупных суставов у пациентов развиваются осложнения, связанные с нарушением системы гемостаза и развитием тромбоэмболических осложнений. По данным А. М. Рубленко и соавт. [9], одновременное определение содержания фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), Д-димера и активности протеина С являются информативными тестами для выявления активации системы свертывания крови, прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений и контроля эффективности антитромботической терапии при эндопротезировании тазобедренного сустава. У больных с переломом шейки бедренной кости степень активации системы свертывания крови

значительно выше, чем у больных коксартрозом. Высокие показатели тромбофилии на протяжении двух недель после операции указывают на необходимость продолжения курса антикоагулянтной профилактики под постоянным лабораторным контролем.

По данным И. П. Антроповой и соавт. [10], при отсутствии специфической профилактики частота тромбозов глубоких вен конечностей достигает 60 % после тотальной артропластики крупных суставов, что связано с изменениями коагуляционных свойств крови. Авторы провели исследование показателей гемостаза у 110 пациентов с коксартрозом и гонартрозом III стадии. Всем больным проводили анти-тромботическую медикаментозную профилактику низкомолекулярным гепарином (эноксапарином) в течение 14–20 дней. Повышенная до операции коагуляционная активность усиливала свертывание крови в течение 3 суток после операции. Увеличенное потребление физиологических антикоагулянтов (протеин С, антитромбин) снижало способность к восстановлению их уровня в течение 1-й недели после эндопротезирования. Повышенная активность ингибитора фибринолиза сохранялась в течение 3 послеоперационных суток. Таким образом, исходные противотромботические отклонения от нормального функционирования плазменного гемостаза усиливали гемокоагуляционные нарушения, обусловленные хирургическим вмешательством.

Авторы [11] изучили влияние возраста на характер изменений в системе гемостаза у 77 пациентов в динамике после эндопротезирования крупных суставов. Определяли показатели коагуляции и фибринолиза. В послеоперационном периоде у пожилых пациентов по сравнению с пациентами среднего возраста было выявлено более медленное

восстановление уровня факторов протромбинового комплекса, менее выраженный реактивный тромбоцитоз, повышенную активность формирования и лизиса фибрина, большую активность ингибитора активатора плазминогена I типа, отражающую эндотелиальную дисфункцию. В результате было установлено, что более интенсивное формирование фибрина и выраженное повреждение эндотелия у пожилых пациентов по сравнению с пациентами среднего возраста могут усиливать риск развития послеоперационного тромбоза глубоких вен [11]. При исследовании взаимосвязи между показателями фибриногена и фибринолитической активности установлена их значимая корреляционная связь в группе без сосудистых осложнений. Использование отношения обозначенных выше показателей в виде коэффициента гемостазиологической адаптации (КГА):

$$КГА = \frac{\text{фибринолитическая активность (мин)}}{\text{фибриноген (г/л)}} \quad (1)$$

позволяет прогнозировать тромбоэмболические осложнения на ранних послеоперационных этапах, начиная с 3-х суток. При значениях КГА равных $7,6 \pm 0,4$ ожидается отсутствие осложнений, больше 8,5 — прогноз неблагоприятный. Повышение величины коэффициента в группе больных с тромбоэмболическими осложнениями происходило уже в 1-е сутки после операции [12]. Также был предложен способ выявления тромбоинемии, который позволяет на основе стандартных лабораторных методов диагностировать у пациентов после эндопротезирования крупных суставов сохранение противотромботического состояния и рекомендовать продление антитромботической профилактики. Методом пошагового дискриминантного анализа из исследованных показателей гемостаза были отобраны наиболее информативные для правильной классификации пациентов в группы маркеры: Д-димер, плазминоген и антитромбин. Основное правило для определения пациента в группу с нормальным или повышенным уровнем тромбина было построено методом линейной дискриминантной функции Фишера (дискриминантный анализ). Формула дискриминантной функции имеет вид:

$$Z = 4,394 - 0,001 \cdot D - 0,029 \cdot П + 0,017 \cdot А, \quad (2)$$

где D — концентрация Д-димера (нг/мл), $П$ — концентрация плазминогена (в процентах от нормы), $А$ — концентрация антитромбина (в процентах от нормы).

Согласно стандартной интерпретации результатов дискриминантного анализа величина Z равная или больше 0 позволяет отнести пациента к группе, не имеющей существенного повышения уровня тромбина. Если Z меньше 0, то пациента следует отнести к группе с выраженной тромбоинемией и требующей продления фармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений. Специфичность данного метода — 78 %, чувствительность — 65 %, положительный прогностический уровень — 81 %, отрицательный прогностический уровень — 62 %. Таким образом, данный способ позволяет выявлять тромбоинемия у пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов [13].

Для лабораторного контроля антикоагулянтной терапии эффективно и достаточно исследование активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, активности антитромбина III, а также уровня РФМК. Отсутствие значительного увеличения РФМК на фоне неизменных показателей АЧТВ, гипокоагуляции по внешнему пути свертывания, высокой активности антитромбина III не является основанием для увеличения дозы низкомолекулярных гепаринов [14]. Формирование гиперкоагуляционного синдрома у больных, которым выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, обусловлено направленностью физиологической реакции организма на травму, недостаточностью естественных антикоагулянтов и нарушениями в системе фибринолиза. В связи с этим подбор дозы низкомолекулярных гепаринов должен производиться под контролем показателей коагулограммы, таких как РФМК, АЧТВ и анти-Ха активность, что позволяет уменьшить риск послеоперационных венозных тромбозов [15].

Таким образом, развитие патологии системы гемостаза является одним из наиболее частых осложнений при эндопротезировании крупных суставов, которое требует профилактики и лабораторного контроля. В основе патогенеза развития тромбоэмболических осложнений при проведении протезирования суставов лежит сочетание двух важных аспектов: во-первых, состояние системы гемостаза пациента в предоперационном периоде с учетом имеющихся у него факторов тромбоэмболического риска, во-вторых, особенности проведения данного вида хирургического вмешательства, влияющие на систему гемостаза (разрушение мышечной и костной ткани). Согласно рекомендациям Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагии и патологии сосудов, Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики и лабораторных методов исследования, были предложены тесты

для скрининга системы гемостаза. К ним относятся оценка количества тромбоцитов, времени кровотечения, АЧТВ, фибриногена (определенного по методу Клауса), Д-димера, лизиса глобулинов, времени свертывания крови, а также протромбиновый и орто-фенантролиновый тесты. РФМК имеет ряд недостатков, но в силу доступности и широкой распространенности может быть использован. Также следует отказаться от таких тестов, как время рекальцификации плазмы, ее толерантности к гепарину, тромбо- и антикоагуляционного тестов, определение фибриногена по Рутберг, паракоагуляционных анализов (этаноловый, протаминсульфатный, бета-нафтоловый) из-за их малой чувствительности и низкой специфичности, а также отсутствия стандарта [16].

Иммунологические нарушения у больных на терминальных стадиях остеоартроза проявляются изменением клеточного и гуморального иммунитета [17, 18]. При этом роль иммунологических нарушений в возникновении послеоперационных осложнений в настоящее время не вызывает сомнений. Изменение иммунного статуса до и после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава изучали многие ученые, однако исследования эти малочисленны и противоречивы [19–22]. Показатели С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина (IL) 6 и иммуноглобулинов G используют для оценки степени воспаления при парапротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов [23, 24]. По данным М. В. Чепелевой [25], динамика показателей системного иммунного ответа при эндопротезировании крупных суставов обусловлена непосредственно хирургическим вмешательством и не зависит от вида фиксации имплантата. В свою очередь, у больных с инфекционными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава наблюдается дисбаланс в системе цитокинов по сравнению с группой контроля и пациентами без осложнений, проявляющийся резким повышением IL-2Ra, IL-6R на 5-е и 14-е сутки после операции, снижением IL-2 на 5-е сутки с последующим повышением на 14-е. Такое изменение показателей можно рассматривать как прогностический критерий неблагоприятного течения послеоперационного периода у больных, перенесших эндопротезирования тазобедренного сустава [26]. Согласно исследованиям В. П. Волошина и соавт. [27], при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава с глубокой инфекцией дисфункция факторов иммунологического аспекта системной антиинфекционной резистентности организма проявляется у всех больных в виде таких

изменений: недостаточности фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов, повышения уровня иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов, а также недостаточности гемолитического компонента. Таким образом, представление различными авторами результаты исследований не дают четкой картины иммунологического статуса пациентов с терминальной стадией остеоартроза коленных и тазобедренных суставов, требующих эндопротезирования, а также не позволяют выделить необходимые диагностические тесты для оценки состояния больных в динамике после хирургического вмешательства.

Исследования клинико-биохимических тестов, отражающих состояние организма при эндопротезировании крупных суставов, немногочисленны. По данным З. В. Кошкаревой и соавт. [28], необходим комплексный подход к оценке функционального состояния органов и систем больных коксартрозом при эндопротезировании тазобедренного сустава, в том числе с применением биохимических тестов — минерального (железо, неорганический фосфор, медь) и белкового обмена (альбумин), системы перекисного окисления липидов (супероксиддисмутаза, диеновые конъюгаты), витаминов (ретинол, токоферол). При экспериментальном моделировании эндопротезирования тазобедренного сустава на крысах вокруг титанового имплантата формируется костно-фиброзная капсула, что связано с адаптивной перестройкой костной ткани, изменением состава костного мозга и минерального обмена [29]. В клинических условиях прогнозирование результатов тотального эндопротезирования тазобедренных суставов у больных коксартрозом в ранние сроки после операции возможно с помощью определения в сыворотке крови биохимических маркеров ремоделирования кости до и через 1,5 мес. после операции, а С-концевые телопептиды зрелого коллагена I типа и остеокальцин являются биохимическими предикторами ранней асептической нестабильности эндопротеза при первичном бесцементном эндопротезировании тазобедренного сустава [30].

Для больных диспластическим коксартрозом III–IV степени в дооперационном периоде характерно латентное снижение уровня железа в сыворотке крови и увеличение концентрации неорганических веществ — фосфатов, меди и цинка. После тотального эндопротезирования тазобедренного сустава за счет уменьшения общего количества белка снижается уровень общей железосвязывающей способности трансферрина, усугубляется дефицит железа в сыворотке крови и выраженность гиперкупремии. Коррекция дефицита железа и более интенсивная

противовоспалительная терапия при лечении больных коксартрозом в до- и послеоперационном периодах может дать положительный клинический результат [31].

По данным В. Г. Дрягина и соавт. [32], 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 липеропероксидации. Сдвиги содержания продуктов перекисного окисления липидов достоверно различаются в группах пациентов с благоприятным течением, с последующим развитием нестабильности и рентгенологически доказанной нестабильностью эндопротеза. Сопоставимый анализ клинико-рентгенологических и биохимических признаков показал их высокую значимость при сочетанном применении для повышения уровня ранней диагностики нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава [33].

Таким образом, проблема применения лабораторных диагностических маркеров при остеоартрозе крупных суставов для оценки состояния пациентов, требующих эндопротезирования, до конца не решена. В медицинской практике на сегодня отсутствует четкий перечень гематологических, иммунологических и биохимических тестов как для оценки исходного состояния пациентов, так и для отслеживания динамики метаболического статуса после эндопротезирования суставов.

Список литературы

1. Оценка вклада сопутствующей патологии в развитие тромбозомболических осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава / В. М. Прохоренко, В. П. Ильин, А. Г. Юшков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 4 (62). — С. 42–45.
2. Динамика иммунологических показателей у больных с коксартрозом при эндопротезировании тазобедренного сустава / А. В. Закревская, В. М. Дорничев, А. В. Шаклеина и др.: материалы III Международной научной конференции [«Дни иммунологии-99»]. — СПб., 1999. — Т. 1, № 3–4. — С. 61–62.
3. Стогов М. В. Изменение биохимических показателей сыворотки крови и суточной мочи у пациентов с асептической нестабильностью эндопротеза тазобедренного сустава / М. В. Стогов, А. Л. Максимов, Д. Н. Ефимов // Уральский медицинский журнал. — 2012. — № 9. — С. 106–110.
4. Раннее двухэтапное ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов после глубокого нагноения / С. А. Линник, П. П. Ромашев, К. А. Новоселов и др. // Травматология и ортопедия России. — 2009. — № 3 (53). — С. 151–154.
5. Efficacy of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in determining periprosthetic hip infection / C. R. Costa, A. J. Jonson, Q. Naziri et al. // Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ). — 2012. — Vol. 41 (4). — P. 160–165.
6. Зоря В. Н. К вопросу о тотальном эндопротезировании поврежденных тазобедренного сустава у лиц старческого возраста / В. Н. Зоря, С. Ф. Гнетецкий, В. В. Гурьев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 4 (50). — С. 117–122.
7. Кусай З. Д. Джаррар. Сравнительная оценка эффективности цементного и бесцементного способов эндопротезирования тазобедренного сустава / Кусай З. Д. Джаррар // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2010. — Том 3, № 2. — С. 156–159.
8. Состояние системы гемостаза у больных остеоартрозом крупных суставов / В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, Д. В. Морозенко и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2011. — № 3 (584). — С. 5–8.
9. Состояние системы свертывания крови при эндопротезировании тазобедренного сустава / А. М. Рубленко, В. О. Фищенко, И. М. Колесникова и др. // Лабораторная диагностика. — 2012. — № 2. — С. 8–13.
10. Антропова И. П. Особенности реакции системы гемостаза на эндопротезирование крупных суставов у пациентов с различным исходным типом гемокоагуляционной активности / И. П. Антропова, Б. Г. Юшков // Вестник травматологии и ортопедии Урала. — 2011. — № 1–2. — С. 83–90.
11. Антропова И. П. Возрастные особенности гемокоагуляционных изменений при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава / И. П. Антропова, Б. Г. Юшков, Е. В. Рейно // Гений ортопедии. — 2012. — № 3. — С. 77–79.
12. Юшков А. Г. Прогнозирование тромбозомболических осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде / А. Г. Юшков, В. М. Прохоренко, В. П. Ильин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 2 (60). — С. 45–46.
13. Способ оценки выраженности тромбинемии у пациентов после эндопротезирования крупных суставов / И. П. Антропова, А. Н. Варакин, А. В. Осипенко и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина. — 2009. — № 1. — С. 35–37.
14. Изменение свертывающей системы крови при эндопротезировании тазобедренного сустава / И. Ф. Ахтямов, Г. Г. Гарифуллов, И. В. Миронова и др. // Травматология и ортопедия России. — 2006. — № 4 (42). — С. 38–42.
15. Бернакевич А. И. Использование индивидуально подобранных доз низкомолекулярного гепарина для профилактики тромбозомболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / А. И. Бернакевич, Н. А. Еськин // Лечебное дело. — 2007. — № 4. — С. 60–64.
16. Диагностика и профилактика тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии после операций на крупных суставах / Г. Г. Гарифуллов, Б. Г. Зиатдинов, Е. С. Шигаев и др. // Практическая медицина. — 2011. — № 7 (55). — С. 12–17.
17. Филиппенко В. А. Нарушения иммунного статуса и их роль в отклонениях регуляции воспаления у больных инволютивным коксартрозом / В. А. Филиппенко, Б. Н. Шевцов, Ф. С. Леонтьева // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2010. — № 4. — С. 42–45.
18. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных остеоартрозом / В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, Д. В. Морозенко и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2012. — № 3. — С. 52–55.
19. Антонов В. В. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных пожилого и старческого возраста в переломах шейки бедра: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / В. В. Антонов. — М., 2006. — 35 с.
20. Чепелева М. В. Влияние хирургического лечения на иммунный статус больных остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2010. — Том 3, № 2. — С. 156–159.

- ного суставов: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / М. В. Чепелева — Курган, 2007. — 22 с.
21. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement / F. Bottner, A. Wegner, W. Winkelmann et al. // *J. Bone. Joint Surg. Br.* — 2007. — № 89 (1). — P. 99–99.
 22. Бердюгина О. В. Иммунологические аспекты резорбции костной ткани при эндопротезировании / О. В. Бердюгина // Сборник тезисов докладов VIII съезда ортопедов-травматологов России: [«Травматология и ортопедия XXI века»]. — Самара: ООО «Офорт»: ГУО ВПО «Самарский государственный университет», 2006. — Т. 1. — С. 197–198.
 23. Stage diagnostics for postinfection revision of hip and knee replacement: value of laboratory parameters and antigranulocyte scintigraphy / J. Kordelle, R. Klett, U. Stahl et al. // *Z. Orthop. Ihre. Grenzgeb.* — 2003. — № 141 (5). — P. 547–553.
 24. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and Ig G to short-chain exocellular lipoteichoic acids as prediction of infection in total joint prosthesis revision / T. Worthington, D. Dunlop, A. Casey et al. // *Br. J. Biomed Sci.* — 2010. — P. 71–76.
 25. Влияние цементного и бесцементного эндопротезирования на системный иммунный ответ / М. В. Чепелева, Е. А. Волокитина, Н. С. Швед и др. // *Травматология и ортопедия России.* — 2008. — № 4 (50). — С. 72.
 26. Маркелова Е. В. Мониторинг уровня IL-2, IL-2sR, IL-6, IL-6sR у больных до и после эндопротезирования тазобедренных суставов / Е. В. Маркелова, Р. В. Винчель, И. Н. Кузьмин // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* — 2006. — № 4 (50). — С. 181–185.
 27. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава при глубокой инфекции / В. П. Волошин, А. В. Еремин, Г. А. Оноприенко и др. // *Альманах клинической медицины.* — 2008. — № 18. — С. 35–44.
 28. Комплексный подход к оценке функционального состояния некоторых органов и систем больных коксартрозами диспластического генеза при эндопротезировании тазобедренного сустава / З. В. Кошкарева, Л. А. Дмитриева, Л. В. Родионова и др. // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* — 2006. — № 4 (50). — С. 133–137.
 29. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава: экспериментальный аспект решения проблемы / И. В. Усольцев, В. А. Шендеров, С. Б. Никифоров и др. // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* — 2008. — № 4 (62). — С. 80–84.
 30. Карякина Е. В. Возможность использования лабораторных предикторов в оценке развития асептической нестабильности при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Е. В. Карякина, Е. А. Персова, Е. В. Гладкова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2011. — Т. 7, № 2. — С. 437–441.
 31. Изменение показателей минерального обмена у больных коксартрозом III–IV степени тяжести в процессе оперативного лечения / Л. В. Родионова, Л. А. Дмитриева, Е. Н. Тараненко и др. // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* — 2005. — № 6 (44). — С. 95–98.
 32. Биохимические аспекты асептической нестабильности эндопротезов после тотального эндопротезирования по поводу коксартроза / В. Г. Дрягин, С. Ю. Истомина, М. Ю. Воронков и др. // *Вестник ЮУрГУ.* — 2010. — № 19, выпуск 23. — С. 55–59. — Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура».
 33. Влияние различных видов хирургического лечения на активность системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами шейки бедра / В. Г. Дрягин, Л. Г. Курзов, Д. Б. Сумная и др. // *Вестник ЮУрГУ.* — 2012. — № 21, выпуск 31. — С. 101–104. — Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура».