

УДК 616.728.2-018.3-007.24:616-005.3-08](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720223-462-67>

Аналіз взаємозв'язку дегенеративних змін у суглобі за умов коксартрозу з порушенням гемостазу в пацієнтів за результатами біохімічного дослідження

С. Є. Бондаренко¹, В. А. Філіпенко¹, Д. В. Морозенко²,
Ф. С. Леонтєва¹, О. В. Висоцький³, В. Є. Мальцева¹

¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

² Національний фармацевтичний університет, Харків. Україна

³ Херсонська обласна клінічна лікарня. Україна

Venous thromboembolism is one of the serious complications that occurs after total hip arthroplasty (THA). Among the risk factors may be the presence of disorders of hemostasis and fibrinolysis in patients before surgical intervention. The aim of study to identify the influence of hip osteoarthritis III–IV stages on the hemostasis of patients before performing THA. Methods. A prospective study was conducted with the participation of 60 patients with hip osteoarthritis III–IV stages and 30 healthy volunteers (control group). Blood and urine samples were obtained from all participants (in patients — one day before THA). Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, fibrinolytic activity (FA), soluble fibrin monomer complexes (SFMCs), glycoproteins, sialic acids, chondroitin sulfates (CS), acid and alkaline phosphatases, β lipoproteins were determined in the blood; in urine — oxypoline, uronic acids, Ca and P. The Pearson correlation coefficient (r) was calculated to determine the relationship between markers of hemostasis and connective tissue metabolism. Results. Compared with the control group, the level of alkaline phosphatase in the blood of patients with hip osteoarthritis level of glycoproteins ($r = 0.97$; $p < 0.05$), cholesterol ($r = 0.91$; $p < 0.05$); the level of SFMCs was correlated with the level of glycoproteins ($r = 0.99$; $p < 0.05$), CS ($r = 0.94$; $p < 0.05$). Conclusions. In patients with hip osteoarthritis III–IV stages the levels of connective tissue markers (glycoproteins, CS) correlate with the levels of hemostasis markers (fibrinogen, SFMCs). This is of clinical significance for the timely prevention of the development of thromboembolic complications in patients to whom THA is recommended. Key words. Hip replacement, fibrinolysis, fibrinogen, chondroitin sulfates, soluble fibrin monomer complexes.

Венозний тромбоемболізм є одним із серйозних ускладнень, яке виникає після тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКС). Серед чинників ризику може бути наявність порушень гемостазу та фібринолізу в пацієнтів до хірургічного втручання. Мета. Виявити вплив наявності коксартрозу III–IV ст. на гемостаз хворих до виконання ТЕКС. Методи. Проспективне дослідження проведено за участю 60 пацієнтів із коксартрозом III–IV ст. та 30 здорових добровольців (контрольна група). У всіх учасників отримали зразки крові та сечі (у пацієнтів — за добу до ТЕКС). У крові визначали протромбіновий час (ПТ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧПЧ), фібриноген, фібринолітичну активність (ФА), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), глікопротеїни, сіалові кислоти, хондроїтинсульфати (ХС), кислу і лужну фосфатази, β -ліпопротеїни; у сечі — оксипролін, уронові кислоти, Ca та P. Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) розрахований для визначення взаємозв'язку між маркерами гемостазу і метаболізму сполучної тканини. Результати. Порівняно з контрольною групою в крові хворих на коксартроз рівень лужної фосфатази був вищий у 1,5 рази ($p < 0,05$), кислоти — у 1,2 рази ($p < 0,05$), β -ліпопротеїнів — у 1,5 рази ($p < 0,05$); глікопротеїнів, сіалових кислот і ХС — в 1,6; 1,7; 5,1 рази відповідно ($p < 0,001$). Рівень фібриногену в пацієнтів був вищим у 1,2 рази, ФА — в 1,6 ($p < 0,001$) за показники контролю. У сечі пацієнтів рівень гідроксипроліну був вищим у 1,7 рази, Ca — в 1,4 ($p < 0,05$), а фосфору — нижчим в 1,5 рази ($p < 0,05$). У хворих рівень фібриногену корелював із рівнем глікопротеїнів ($r = 0,97$; $p < 0,05$), ХС ($r = 0,91$; $p < 0,05$); рівень РФМК — із рівнем глікопротеїнів ($r = 0,99$; $p < 0,05$), ХС ($r = 0,94$; $p < 0,05$). Висновки. У пацієнтів із коксартрозом III–IV ст. рівні сполучнотканинних маркерів (глікопротеїни, ХС) корелюють із рівнями маркерів гемостазу (фібриноген, РФМК). Це має клінічне значення для своєчасної профілактики розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих, яким рекомендоване ТЕКС. Ключові слова. Артропластика кульшового суглоба, фібриноліз, фібриноген, хондроїтинсульфати, розчинні фібрин-мономерні комплекси.

Ключові слова. Артропластика кульшового суглоба, фібриноліз, фібриноген, хондроїтинсульфати, розчинні фібрин-мономерні комплекси

Вступ

Одним із серйозних ускладнень після тотального ендопротезування кульшового суглоба є венозний тромбоемболізм, який виникає у 0,6–1,5 % випадків [1]. Низька частота випадків спричинена застосуванням антикоагулянтів після хірургічного втручання для профілактики венозного тромбоемболізму [2, 3], а за її відсутності можливість ускладнення зростає до 50 %. Водночас використання сучасних антикоагулянтів, таких як, інгібітори фактора Ха, має побічний ефект у вигляді клінічно значущої кровотечі [4]. У зв'язку з цим важливим є пошук чинників, які впливають на виникнення венозного тромбоемболізму, зокрема вивчення передумов появи гіперкоагуляційного стану, який є однією з причин венозного тромбоемболізму [5] і може бути обумовлений гіперактивністю тромбоцитів у деяких пацієнтів [6]. У хворих із коксартрозом унаслідок дегенеративних змін у суглобовому хрящі та субхондральній кістці в кров виділяються різні метаболічні сполуки, які, імовірно, впливають на систему гемостазу. Зокрема, глікозаміноглікани є компонентами хрящової тканини, а деякі з них (гепарин) мають антикоагуляційну дію [7]. Аналогічний терапевтичний вплив можуть чинити й інші глікозаміноглікани, такі як хондроїтинсульфати, гепарансульфати і гіалуронат [8]. Хронічне запалення в суглобі за умов остеоартрозу [9] також негативно позначається на гемостазі [10, 11], що показано в дослідженні за участю пацієнтів до проведення тотального ендопротезування кульшового або колінного суглобів [12]. У клінічних дослідженнях виявлено наявність порушень у фібринолітичній системі до хірургічного втручання в осіб, яким виконали тотальне ендопротезування кульшового суглоба [13, 14].

Пошук взаємозв'язків між системою гемостазу та метаболічними порушеннями з боку сполучної тканини дозволить отримати нові знання про механізми розвитку коагулопатій за умов коксартрозу та знизити ризик тромбоемболічних ускладнень після артропластики. Своєчасне виявлення порушень у системі гемостазу на основі біохімічних досліджень і показників фібринолізу в пацієнтів із коксартрозом є передумовою їхньої ефективної й адекватної фармакотерапії прямими та непрямими антикоагулянтними, тромболі-

тичними препаратами для запобігання розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Мета дослідження: виявити вплив коксартрозу III–IV стадії на гемостаз пацієнтів до виконання тотального ендопротезування кульшового суглоба.

Матеріал і методи

Дослідження виконано відповідно до сучасних біоетичних норм, дизайн обговорений і схвалений на засіданні комітету з біоетики при ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (протокол № 224 від 13.06.2022).

Проспективне дослідження проведено у 2018–2020 роках. Серед пацієнтів, які звернулися до закладу, відібрано 60 людей із коксартрозом III–IV ст. за Kellgren-Lawrence, яким планували виконати тотальне ендопротезування кульшового суглоба. До контрольної групи включили 30 волонтерів-добровольців без ознак ортопедичних захворювань. Критерієм виключення були захворювання нирок, печінки, пухлини, порушення згортання крові, прийом аспірину або інших антиагрегантів. Пацієнти із коксартрозом не відрізнялися за віком та індексом маси тіла (ІМТ) від волонтерів контрольної групи (табл. 1).

Біохімічні методи

У всіх учасників дослідження взяли зразки крові та сечі для виконання біохімічних досліджень. У пацієнтів із коксартрозом за добу до проведення тотального ендопротезування кульшового суглоба та у здорових добровольців взяли зразок крові у кількості 5 мл у вакуумні пробірки Vacutest® (BioLine, Ukraine) з активатором згортання та роздільним гелем. Після чого відібрану сироватку крові 15 хв центрифугували (2 000 об./хв).

Таблиця 1

Характеристика учасників дослідження

Параметр	Коксартроз (n = 60)	Контрольна група (n = 30)
Стать (чоловіки)	30 (30)	15(15)
Вік, роки	46,1 ± 0,79	46,2 ± 1,22
Зріст, см	167,1 ± 0,89	167,0 ± 1,30
Вага, кг	72,4 ± 1,64	69,4 ± 1,77
ІМТ (кг/м ²)	25,9 ± 0,59	24,9 ± 0,66

Примітка. t-критерій Стьюдента; результати представлені як середнє ± стандартна помилка. * — відмінності значущі порівняно з контрольною групою, якщо $p < 0,05$. ІМТ — індекс маси тіла.

Для вимірювання коагулометричних показників крові набирали в пробірку з 3,8 % цитратом натрію. Співвідношення цитрату натрію та крові складало чітко 1 : 9 (1 мл цитрату та 9 мл крові або 0,5 мл цитрату та 4,5 мл крові). Усі дослідження крові виконали з використанням біохімічного напівавтоматичного аналізатора Stur Dust MC15 (DiaSys Diagnostic Systems, Germany), межі вимірювань — $(640-920 \pm 2)$ нм. Для оцінювання показників у сечі у всіх учасників дослідження виконали її 24-годинний збір.

У сироватці крові виміряли такі біохімічні показники: глікопротеїни, хондроїтинсульфати, сіалові кислоти, активність кислої та лужної фосфатази, загальний білок і кальцій, іонізований кальцій, холестерол, β -ліпопротеїни. У плазмі крові визначали розчинний протромбіновий час (ПТ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧПЧ), фібриноген, фібринолітичну активність (ФА), розчинні фібриномономерні комплекси (РФМК). У сечі визначали рівень уронових кислот, гідроксипроліну, кальцію та фосфору. Вимірювання глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів у сироватці крові, гідроксипроліну та уронових кислот у сечі виконували згідно з методиками, описаними нами раніше [15]. Активність кислої та лужної фосфатази, загальний білок і кальцій, іонізований кальцій, холестерол, β -ліпопротеїни, коагулометричні показники в крові, рівень кальцію та фосфору в сечі вимірювали відповідно до інструкцій до відповідних наборів.

Статистичний аналіз

Результати дослідження наведені як середнє \pm стандартна помилка. Проведено перевірку нормальності розподілу з використанням методу Колмогорова-Смірнова. Для визначення впливу коксартрозу на біохімічні показники пацієнтів виконали порівняльний аналіз за допомогою методу Т-критерію Стьюдента. Пошук взаємозв'язків між показниками гемостазу й обміну сполучної тканини виконали з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Statsoft Statistica 6.0 (Microsoft Windows, USA). Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Порівняно з контрольною групою в крові пацієнтів із коксартрозом рівень лужної та кислої фосфатази був вищим в 1,5 і 1,2 разу ($p < 0,05$) відповідно, β -ліпопротеїнів — в 1,5 разу ($p < 0,05$);

глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів — в 1,6; 1,7; 5,1 разу ($p < 0,001$) відповідно. Інші виміряні показники в пацієнтів із коксартрозом суттєво не відрізнялися від контролю (табл. 2).

Значення маркерів гемостазу в плазмі крові пацієнтів із коксартрозом були вищими порівняно з контрольною групою: для фібриногену — в 1,2 разу ($p < 0,001$), ФА і рівня РФМК — в 1,6 разу ($p < 0,001$). Показники ПТ і АЧПЧ значуще не відрізнялися від контролю (табл. 3).

У добовій сечі хворих на коксартроз виявилися вищими за показники контрольної групи: рівень гідроксипроліну — в 1,7 разу ($p < 0,05$), кальцію — в 1,4 ($p < 0,05$); а фосфору — нижчим в 1,5 разу ($p < 0,05$). Рівень уронових кислот значуще не відрізнявся від контрольної групи (табл. 4).

Згідно з результатами кореляційного аналізу в пацієнтів із коксартрозом рівень фібриногену був взаємопов'язаний із рівнем глікопротеїнів ($r = 0,97$; $p < 0,05$) і хондроїтинсульфатів ($r = 0,91$; $p < 0,05$); рівень РФМК також корелював із рівнем глікопротеїнів ($r = 0,99$; $p < 0,05$) і хондроїтинсульфатів ($r = 0,94$; $p < 0,05$). У контрольній групі значущої кореляції з рівнем глікопротеїнів або хондроїтинсульфатів не виявили як для фібриногену (для глікопротеїнів $r = 0,002$; $p > 0,05$; хондроїтинсульфатів — $r = 0,14$; $p > 0,05$), так і для РФМК (для глікопротеїнів $r = -0,29$; $p > 0,05$; хондроїтинсульфатів — $r = -0,17$; $p > 0,05$).

Таблиця 2

Маркери метаболізму сполучної тканини в сироватці крові пацієнтів із коксартрозом III–IV ст. порівняно зі здоровими особами

Біохімічний показник	Контрольна група (n = 30)	Коксартроз (n = 60)
Загальний білок, г/л	78,10 \pm 1,400	73,29 \pm 0,83
Загальний кальцій, ммоль/л	2,510 \pm 0,040	2,39 \pm 0,01
Іонізований кальцій, ммоль/л	1,16 \pm 0,020	1,17 \pm 0,01
Фосфор, ммоль/л	1,46 \pm 0,120	1,26 \pm 0,02
Лужна фосфатаза, од/л	165,50 \pm 11,050	245,73 \pm 7,50*
Кисла фосфатаза, од/л	3,75 \pm 0,210	4,61 \pm 0,12*
Холестерол, ммоль/л	4,97 \pm 0,200	4,83 \pm 0,14
β ліпопротеїни, г/л	4,91 \pm 0,200	7,39 \pm 0,32*
Глікопротеїни, г/л	0,68 \pm 0,010	1,10 \pm 0,01**
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,00 \pm 0,030	3,31 \pm 0,16**
Хондроїтинсульфати, г/л	0,08 \pm 0,004	0,41 \pm 0,03**

Примітка. Т-критерій Стьюдента; результати наведені як середнє \pm стандартна помилка. Відмінності значущі порівняно з контрольною групою: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблиця 3
Маркери гемостазу крові в пацієнтів з коксартрозом III–IV стадії порівняно зі здоровими особами

Маркер	Контрольна група (n = 30)	Коксартроз (n = 60)
Протромбіновий час, с	16,40 ± 0,34	15,60 ± 0,74
АЧПЧ, с	29,50 ± 5,00	29,7 ± 1,74
Фібриноген, г/л	2,52 ± 0,12	3,11 ± 0,30*
Фібринолітична активність, хв	6,53 ± 0,34	10,48 ± 0,25*
РФМК, мг/100 г	3,33 ± 0,05	5,50 ± 0,88*

Примітка. Т-критерій Стьюдента; результати наведені як середнє ± стандартна помилка. Відмінності значущі порівняно з контрольною групою: * — $p < 0,001$. АЧПЧ — активований частковий тромбопластиновий час; РФМК — розчинні фібриномономерні комплекси.

Також у хворих на коксартроз рівень фібриногену виявився взаємопов'язаним із рівнем РФМК ($r = 0,98$; $p < 0,05$), а в контрольній групі цього не виявлено ($r = 0,06$; $p > 0,05$).

Обговорення

У проведеному комплексному лабораторному дослідженні, яке включало вивчення біохімічних показників метаболізму сполучної тканини та системи гемостазу в пацієнтів із коксартрозом до виконання тотального ендпротезування кульшового суглоба, показано одночасне порушення гемостазу та підвищення в крові рівня маркерів запально-деструктивних процесів хрящової та кісткової тканин.

Виявлені зміни біохімічних показників сироватки крові, ймовірно, обумовлені наявністю дегенеративних порушень у суглобі. Розвиток коксартрозу супроводжується деструктивними процесами в тканинах суглоба, що підтверджується значним зростанням активності лужної та кислої фосфатази (у 1,5 і 1,2 разу відповідно) у сироватці крові порівняно зі здоровими особами. Підвищення активності кислої фосфатази пов'язане з дегенеративними змінами субхондральної кістки суглобів, оскільки цей фермент секретують остеокласти під час резорбції кісткової тканини. Також значна кількість кислої фосфатази міститься в тромбоцитах, показник яких збільшується у хворих на коксартроз [11]. Імовірно, підвищення активності кислої фосфатази відбувається за рахунок звільнення її з тромбоцитів, оскільки вони мають прокоагулянтну активність під час взаємодії з тромбіном і колагеном [16]. Динаміка збільшення цього показника може мати взаємозв'язок зі змінами коагуляції за умов коксартрозу III–IV стадій.

Таблиця 4
Показники екскреції метаболітів сполучної тканини в пацієнтів із коксартрозом III–IV стадій порівняно зі здоровими особами

Показник	Контрольна група (n = 30)	Коксартроз (n = 60)
Окспролін, мг/добу	25,00 ± 1,40	41,60 ± 1,30*
Уронові кислоти, мг/добу	4,50 ± 0,22	4,34 ± 0,32
Кальцій, мг/добу	125,00 ± 7,90	172,00 ± 8,90*
Фосфор, мг/добу	1,06 ± 0,09	0,71 ± 0,09*

Примітка. Т-критерій Стьюдента; результати наведені як середнє ± стандартна помилка. Відмінності значущі порівняно з контрольною групою: * — $p < 0,05$.

Показники метаболізму сполучної тканини в сироватці крові (глікопротеїни, сіалові кислоти та хондроїтинсульфати) у хворих на коксартроз були значно вищими порівняно з контролем. Найбільше відрізнявся рівень хондроїтинсульфатів (у 5,1 разу), що спричинено дегенерацією суглобового хряща [17], одним з основних компонентів матриксу якого вони є.

Установлений вищий рівень β -ліпопротеїдів у сироватці крові пацієнтів із коксартрозом порівняно з контрольною групою свідчить про супутній метаболічний синдром і запалення в суглобі [18, 19]. Підвищення рівня β -ліпопротеїдів може бути пов'язаним з ушкодженням ендотелію судин та збільшенням ризику тромбозу [20].

У результаті вивчення рівня екскреції уронових кислот, гідроксипроліну, кальцію та фосфору у хворих на коксартроз також виявило відмінності від контрольної групи. Зокрема, рівень екскреції гідроксипроліну з сечею перевищував показник контролю, що свідчить про активацію метаболізму колагену з величезним переважанням його катаболізму. Вищий рівень кальцію та низький рівень фосфору в сечі пацієнтів порівняно зі здоровими особами, імовірно, пояснюється порушенням фосфорно-кальцієвого обміну.

Аналіз показників гемостазу в плазмі крові пацієнтів із коксартрозом показав більш високі рівні фібриногену, РФМК та вищу фібринолітичну активність, а також відсутність значущої різниці для показників ПТ та АЧПЧ порівняно з контрольною групою. С. Wanderling зі співавт. [14] також показали вищий в 1,2 разу рівень фібриногену в пацієнтів до проведення тотального ендпротезування кульшового суглоба порівняно зі здоровими індивідуумами. В іншому дослідженні підвищений рівень фібриногену визначений у 20 % пацієнтів до тотального ендпротезування кульшового суглоба [21]. G. Mitana зі співав. [22]

виявили, що рівень РФМК корелює з виникненням тромбозу глибоких вен у пацієнтів після тотального ендопротезування колінного суглоба. Успереч цьому, Н. Watanabe зі співав. [23] не знайшли суттєвої різниці рівня РФМК у хворих до тотального ендопротезування колінного суглоба залежно від подальшого виникнення безсимптомної венозної тромбоемболії. Водночас динаміка РФМК у пацієнтів до проведення зазначеного хірургічного втручання маловивчена.

За умов коксартрозу виявлений взаємозв'язок показників сполучнотканинних маркерів (глікопротеїни, хондроїтин сульфати) з показниками гемостазу (фібриноген, РФМК) підтверджує нашу гіпотезу про зв'язок між динамікою показників фібринолізу та дегенеративними змінами в кістковій і хрящовій тканинах суглобів. Загальною ланкою, яка пояснює виявлену кореляцію, імовірно, є система «активатор плазміногену / плазмін» [24]. Вона регулює фібриноліз шляхом перетворення плазміногену на плазмін — активну форму, яка спричинює тромболізіс, а також сприяє ремоделюванню тканин, руйнуючи позаклітинний матрикс шляхом активації металопротеїназ [25]. Один із компонентів цієї системи, який регулює перетворення плазміногену на плазмін, інгібітор активатору плазміногену-1, міститься в тромбоцитах, призводить до посилення біосинтезу металопротеїназ-13, -3, -9 хондроцитами, впливаючи на деградацію хрящового матриксу за остеоартрозу [26]. Водночас інгібітор активатора плазміногену-1 після вивільнення з тромбоцитів може брати участь у запаленні незалежно від його дії на активатори плазміногену [25]. Тобто, запалення в суглобі за умов остеоартрозу спричинює посилення синтезу металопротеїназ і надходження в кров продуктів деградації хрящового матриксу (хондроїтинсульфатів). Водночас у крові накопичується надмірна кількість «білків гострої фази» — глікопротеїнів, які є інгібіторами протеолізу, у тому числі й фібринолізу. [27]. Деякі глікопротеїни перешкоджають фібринолізу, зв'язуючи насамперед активну форму плазміногену — плазмін. [28]. У результаті фібрин не використовується як субстрат плазміну. [29], а це, імовірно, призводить до накопичення в плазмі крові фібриногену, РФМК і зростання фібринолітичної активності.

Висновки

У пацієнтів із коксартрозом III–IV стадій рівні сполучнотканинних маркерів (глікопротеїни, хондроїтинсульфати) корелюють з рівнями мар-

керів гемостазу (фібриноген, РФМК). Це має клінічне значення для своєчасної профілактики розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих, яким рекомендоване тотальне ендопротезування кульшового суглоба.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. An update on venous thromboembolism rates and prophylaxis in hip and knee arthroplasty in 2020 / D. C. Santana, A. K. Emara, M. N. Orr [et al.] // *Medicina (Lithuania)*. — 2020. — Vol. 56 (9). — P. 1–14. — DOI: 10.3390/medicina56090416.
2. Kim J.-S. Deep vein thrombosis prophylaxis after total hip arthroplasty in asian patients / J.-S. Kim // *Hip & Pelvis*. — 2018. — Vol. 30 (4). — Article ID: 197. — DOI: 10.5371/hp.2018.30.4.197.
3. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients / Y. Falck-Ytter, C. W. Francis, N. A. Johanson [et al.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 141 (2). — P. e278S–e325S. — DOI: 10.1378/chest.11-2404.
4. A prospective cohort comparative study of rivaroxaban, dabigatran, and apixaban oral thromboprophylaxis in 2431 hip and knee arthroplasty patients: primary efficacy outcomes and safety profile / A. J. Highcock, M. As-Sultany, R. Finley, N. J. Donachie // *Journal of Arthroplasty*. — 2020. — Vol. 35 (11). — P. 3093–3098. — DOI: 10.1016/j.arth.2020.06.032.
5. Trends in deep vein thrombosis prophylaxis and deep vein thrombosis rates after total hip and knee arthroplasty / H. Bawa, J. W. Weick, D. R. Dirschl, H. H. Luu // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. — 2018. — Vol. 26 (19). — P. 698–705. — DOI: 10.5435/JAAOS-D-17-00235.
6. The role of platelet hyperreactivity in venous thromboembolism after total knee arthroplasty in elderly population without pharmacologic prophylaxis: A single-center study / Y. Kim, Y. Park, Y. Joo [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. — 2019. — Vol. 41 (1). — P. 102–108. — DOI: 10.1111/ijlh.12932.
7. Onishi A. Heparin and anticoagulation / A. Onishi, K. St Ange, J. S. Dordick, R. J. Linhardt // *Frontiers in Bioscience*. — 2016. — Vol. 21 (7). — P. 1372–1392. — DOI: 10.2741/4462.
8. Lima M. New applications of heparin and other glycosaminoglycans / M. Lima, T. Rudd, E. Yates // *Molecules*. — 2017. — Vol. 22 (5). — DOI: 10.3390/molecules22050749.
9. Chow Y. Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis / Y. Y. Chow, K. Y. Chin // *Mediators of Inflammation*. — 2020. — Vol. 2020. — DOI: 10.1155/2020/8293921.
10. Platelets contribute to the accumulation of matrix metalloproteinase type 2 in synovial fluid in osteoarthritis / A. Alunno, E. Falcinelli, F. Luccioli [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2017. — Vol. 117 (11). — P. 2116–2124. — DOI: 10.1160/TH17-06-0379.
11. Association between platelet count and osteoarthritis in women older than 50 years / Y. J. Kwon, I. H. Koh, K. Chung [et al.] // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. — 2020. — Vol. 12. — Article ID : 1759720X20912861. — DOI: 10.1177/1759720X20912861.
12. Altered regulation of in-vivo coagulation in orthopedic patients prior to knee or hip replacement surgery / S. Craven, L. Dewar, X. Yang [et al.] // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. — 2007. — Vol. 18 (3). — P. 219–225. — DOI: 10.1097/01.mbc.0000264704.90039.5d.
13. Fibrinolytic dysregulation in total joint arthroplasty patients: potential clinical implications / N. Guler, A. Burlison, D. Syed [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. — 2016. — Vol. 22 (4). — P. 372–376. — DOI: 10.1177/1076029615597060.

14. Dysregulation of tissue factor, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, and fibrinogen in patients undergoing total joint arthroplasty / C. Wanderling, J. Liles, E. Finkler [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. — 2017. — Vol. 23 (8). — P. 967–972. — DOI: 10.1177/1076029617700998.
15. Morozenko D. V. Research methods markers of connective tissue metabolism in modern clinical and experimental medicine [Metody doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoyi tkanyny u klinichniy ta eksperymental'niy medytsyni] / D. V. Morozenko, F. S. Leontieva // *Molodyy vchenyy*. — 2016. — No. 2 (29). — P. 168–172. (in Ukrainian)
16. Polasek J. Platelet lysosomal acid phosphatase enzyme activity as a marker of platelet procoagulant activity / J. Polasek // *Blood Transfusion*. — 2009. — Vol. 7 (2). — P. 155–156. — DOI: 10.2450/2008.0053-08.
17. Multivariable logistic and linear regression models for identification of clinically useful biomarkers for osteoarthritis / Y. Liem, A. Judge, J. Kirwan [et al.] // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10 (1). — DOI: 10.1038/s41598-020-68077-0.
18. The relation between the inflammatory status of human end stage OA synovium and levels of low density lipoprotein / N. Kruisbergen, M. van den Bosch, A. Blom, P. van Lent // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2019. — Vol. 27. — P. S88–S89. — DOI: 10.1016/j.joca.2019.02.125.
19. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: Fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? / W. De Munter, P. M. Van der Kraan, W. B. Van den Berg, P. L. E. M. Van Lent // *Rheumatology (United Kingdom)*. — 2016. — Vol. 55 (1). — P. 16–24. — DOI: 10.1093/rheumatology/kev270.
20. Badimon L. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: Inflammatory resolution versus thrombotic chaos / L. Badimon, G. Vilahur // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2012. — Vol. 1254 (1). — P. 18–32. — DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06480.x.
21. Thrombotic activation before and after total hip arthroplasty. A prospective cohort study / M. Burbul, D. Tomaszewski, A. Rogalska [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2021. — Vol. 22 (1). — Article ID :691. — DOI: 10.1186/s12891-021-04566-1.
22. Associations between venous thromboembolism onset, D-dimer, and soluble fibrin monomer complex after total knee arthroplasty / G. Mitani, T. Takagaki, K. Hamahashi [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2015. — Vol. 10 (1). — Article ID: 172. — DOI: 10.1186/s13018-015-0315-4.
23. Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement / H. Watanabe, S. Madoiwa, H. Sekiya [et al.] // *Thrombosis Research*. — 2011. — Vol. 128 (6). — P. e137–43. — DOI: 10.1016/j.thromres.2011.07.030.
24. Luyendyk J. P. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation / J. P. Luyendyk, J. G. Schoenecker, M. J. Flick // *Blood*. — 2019. — Vol. 133 (6). — P. 511–520. — DOI: 10.1182/blood-2018-07-818211.
25. Therapeutics targeting the fibrinolytic system / H. Lin, L. Xu, S. Yu [et al.] // *Experimental and Molecular Medicine*. — 2020. — Vol. 52 (3). — P. 367–379. — DOI: 10.1038/s12276-020-0397-x.
26. Plasminogen activator inhibitor-1 is involved in interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase expression in murine chondrocytes / A. Moritake, N. Kawao, K. Okada [et al.] // *Modern Rheumatology*. — 2019. — Vol. 29 (6). — P. 959–963. — DOI: 10.1080/14397595.2018.1525018.
27. The biomarker GlycA is associated with chronic inflammation and predicts long-term risk of severe infection / S. C. Ritchie, P. Würtz, A. P. Nath [et al.] // *Cell Systems*. — 2015. — Vol. 1 (4). — P. 293–301. — DOI: 10.1016/j.cels.2015.09.007.
28. Yasuda S. β 2-glycoprotein I, anti- β 2-glycoprotein I, and fibrinolysis / S. Yasuda, T. Atsumi, M. Ieko, T. Koike // *Thrombosis Research*. — 2004. — Vol. 114 (5-6). — P. 461–465. — DOI: 10.1016/j.thromres.2004.07.013.
29. Baker S. K. A critical role for plasminogen in inflammation / S. K. Baker, S. Strickland // *Journal of Experimental Medicine*. — 2020. — Vol. 217 (4). — Article ID: e20191865. — DOI: 10.1084/jem.20191865.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2022

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DEGENERATIVE CHANGES IN THE JOINT UNDER CONDITIONS OF HIP OSTEOARTHRITIS WITH HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS BASED ON THE RESULTS OF A BIOCHEMICAL STUDY

S. Ye. Bondarenko ¹, V. A. Filipenko ¹, D. V. Morozenko ²,
F. S. Leontyeva ¹, O. V. Vysotskyi ³, V. Ye. Maltseva ¹

¹ Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

³ Kherson Regional Clinical Hospital, Ukraine

✉ Stanislav Bondarenko, MD, DMSi in Traumatology and Orthopaedics: bondarenke@gmail.com

✉ Volodymyr Filipenko, MD, Prof. in Orthopaedics and Traumatology: filipenko1957@gmail.com

✉ Dmytro Morozenko: Doctor of Veter. Sci.: d.moroz.vet@gmail.com

✉ Frieda Leontyeva, PhD in Biol. Sci: alwisia@i.ua

✉ Oleksandr Vysotskyi, MD: vavkherson@gmail.com

✉ Valentyna Maltseva, Phd in Biol. Sci.: maltseva.val.veg@gmail.com