

УДК 616.718.2-007.2-074-089.843(045)

Лабораторные маркеры оценки состояния пациентов с посттравматическим коксартрозом при подготовке к эндопротезированию тазобедренного сустава

С. Е. Бондаренко, В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева

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

For the evaluation of patients with coxarthrosis (CA), who recommended for hip replacement, it is necessary to apply comprehensive approach for the study of the functional state of organs and body systems, including the use of biochemical markers of mineral, protein and lipid metabolism. Objective: To conduct a survey of patients with post-traumatic CA to detect metabolic disorders by means of laboratory markers and the predictability of complications after surgery. The study involved 35 patients (21 of men, 14 women) aged 30 to 80 years with post-traumatic CA stage IV. The control group consisted of 30 healthy people (13 men, 17 women) aged 27 to 50 years. In the serum of patients, total protein, albumin, glycoproteins, sialic acid hondroyitinsulfats, haptoglobin, glucose, total cholesterol, triglycerides, ALT, AST, alkaline and acid phosphatase, HHTP, thymol, fibrinogen, interleukin IL-1, IL-4, IL-6 and circular immune complexes have been determined. Results: patients with post-traumatic CA had two-fold increased levels of fibrinogen and glycoproteins in serum, sialic acid decreased by 52.2 %, haptoglobin — by 26 % globulins — by 19.6 %, cholesterol — by 23.9 %, triglycerides — by 46.4 %, thymol test — 2.2 fold, IL-1 — three-fold, IL-6 — 6 ti and IL-4 — 2.2 times, the activity of alkaline phosphatase — by 75.7 %, acid — 25.1 % and HHTP — 47.8 % compared to the control group. Conclusion: The increase in markers of acute phase in serum and activity of marker enzymes demonstrates the destructive inflammatory process in patients with a course of post-traumatic CA. The increase in cytokines and circular immune complexes is the evidence of increased immune reactivity due to the severity of the pathological process in joints, and it dictates necessity for careful monitoring after arthroplasty and pharmacological therapy to reduce the risk of complications in this category of patients. Key words: laboratory markers, post-traumatic coxarthrosis, joint replacement, biochemistry, interleukins.

Для оцінювання стану хворих на коксартроз (КА), яким рекомендовано ендопротезування кульшового суглоба, необхідне дослідження функціонального стану органів і систем, зокрема із застосуванням біохімічних маркерів мінерального, білкового та ліпідного обміну. Мета: у пацієнтів з посттравматичним КА виявити метаболічні порушення за допомогою лабораторних маркерів та можливості прогнозування ускладнень після операції. Методи: обстежено 35 пацієнтів (21 чоловік, 14 жінок) у віці від 30 до 80 років з посттравматичним КА IV стадії. Контрольну групу склали 30 практично здорових людей (13 чоловіків, 17 жінок) у віці від 27 до 50 років. У сироватці крові пацієнтів визначали загальний білок, альбуміни, глікопротеїни, сіалові кислоти, хондроїтинсульфати, гаптоглобін, глюкозу, загальний холестерол, тригліцериди, АЛТ, АСТ, лужну та кислу фосфатазу, ГГТП, тимолову пробу, фібриноген, інтерлейкіни ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 та циркулювальні імунні комплекси. Результати: у пацієнтів з посттравматичним КА збільшений рівень глікопротеїнів та фібриногену в сироватці крові у 2 рази, сіалових кислот — на 52,2 %, гаптоглобін — на 26 %, глобулінів — на 19,6 %, холестеролу — на 23,9 %, тригліцеридів — на 46,4 %, тимолова проба — у 2,2 рази, ІЛ-1 — у 3 рази, ІЛ-6 — у 6 разів та ІЛ-4 — у 2,2 раза, активність лужної фосфатази — на 75,7 %, кислоти — на 25,1 % і ГГТП — на 47,8 % порівняно з контрольною групою. Висновки: підвищення маркерів гострої фази запалення в сироватці крові, а також активності маркерних ферментів свідчить про запально-деструктивний процес у пацієнтів з ускладненим перебігом посттравматичного КА. Зростання рівня цитокінів та циркулювальних імунних комплексів свідчить про підвищену імунологічну реактивність внаслідок тяжкості патологічного процесу в суглобах, а це диктує необхідність ретельного контролю після ендопротезування і медикаментозної корекції для зниження ризику розвитку ускладнень у цієї категорії пацієнтів. Ключові слова: лабораторні маркери, посттравматичний коксартроз, ендопротезування, біохімія, інтерлейкіни.

Ключевые слова: лабораторные маркеры, посттравматический коксартроз, эндопротезирование, биохимия, интерлейкины

Введение

Для оценки состояния больных коксартрозом, которым показано эндопротезирование тазобедренного сустава, необходимо исследование функционального состояния органов и систем, в том числе с применением биохимических маркеров минерального, белкового и липидного обмена [1–4]. В результате экспериментального моделирования эндопротезирования тазобедренного сустава на крысах установлено формирование вокруг титанового имплантата костно-фиброзной капсулы, что связано с адаптивной перестройкой костной ткани, изменением состава костного мозга и, соответственно, минерального обмена [5]. В клинических исследованиях прогнозирование результатов тотального эндопротезирования тазобедренных суставов у больных с коксартрозом в ранние сроки после операции возможно с помощью определения в сыворотке крови биохимических маркеров ремоделирования кости — остеокальцина и С-концевых пептидов коллагена I типа [6].

Актуальной проблемой современной ортопедии является изучение роли иммунной системы в развитии послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава [7]. Проведенные в последние десятилетия исследования установили важное клиническое значение в процессах остеогенеза и резорбции кости полипептидных факторов роста — цитокинов. Среди мер по профилактике послеоперационных осложнений на первый план выступает их прогнозирование, которое позволяет определить правильную тактику хирургического лечения, своевременно провести комплекс подготовительных и реабилитационных мероприятий, улучшить результаты лечения и ускорить выздоровление пациентов [8]. Использование иммунологических методов позволяет выделить критерии и разработать способы прогнозирования развития осложнений при эндопротезировании.

У пациентов с коксартрозами различной этиологии, особенно у людей с посттравматической его формой, необходимо изучение метаболических реакций, т. к. результаты эндопротезирования у данной категории пациентов по данным литературы хуже, чем при иволютивном коксартрозе [9]. Осложнения после эндопротезирования при данной патологии достигают 25 %, они включают раннюю асептическую нестабильность, перипротезную инфекцию и др. [10].

Поэтому *целью нашей работы* является выявление метаболических нарушений с помощью

лабораторных маркеров и прогнозирование осложнений после операции у больных с посттравматическим коксартрозом.

Материал и методы

Исследование одобрено комитетом по биоэтике ГУ «ИПХС им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины» (протокол № 131 от 16.06.2014). Обследовано 35 пациентов (21 мужчина, 14 женщин) в возрасте от 30 до 82 лет с диагнозом посттравматический коксартроз IV стадии по Kellgren-Lawrence. Заболевание в 19 случаях развилось вследствие переломовывиха в тазобедренном суставе, в 7 — изолированного перелома вертлужной впадины, в 9 — перелома проксимального отдела бедренной кости. Средний срок от момента травмы до выполнения эндопротезирования составил 18 мес. (от 3 до 58). В контрольную группу вошли 30 практически здоровых людей в возрасте от 27 до 50 лет (13 мужчин и 17 женщин). В сыворотке крови пациентов определяли биохимические маркеры: общий белок (биуретовым методом), альбумины (по реакции с бромкрезоловым зеленым), гликопротеины (модифицированным методом А. П. Штенберга и Я. Н. Доценко), сиаловые кислоты (методом Гесса), хондроитинсульфаты (по Nemeth-Csoka в модификации Л. И. Слуцкого), гаптоглобин (по реакции с риванолом), глюкозу (ферментативным методом). Содержание общего холестерина определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью набора Cholesterol PAP SL Mono, «Биофарма», триглицеридов — колориметрически. Активность ферментов АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и ГГТП определяли кинетическими методами, активность кислой фосфатазы — по методу Бодански, тимоловую пробу — по Хуерго и Поппера. Содержание фибриногена в плазме крови больных определяли с использованием наборов готовых реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Содержание интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6) в сыворотке крови пациентов определяли сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Измерения проводили при длине волны $\lambda = 450$ нм для всех вышеупомянутых цитокинов. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли осаждением в 3,5 % растворе полиэтиленгликоля (6000 Да) на спектрофотометре СФ-46 [10–13].

Статистический анализ данных проведен с помощью программных пакетов «Microsoft Excel XP»

и «Statsoft Statistica 6.0». Сравнивали пациентов с контрольной группой по параметрическому критерию Стьюдента [14].

Результаты и их обсуждение

В сыворотке крови пациентов с посттравматическим коксартрозом отмечено повышение уровня воспалительных биохимических маркеров: гликопротеинов и фибриногена в 2 раза, сиаловых кислот — на 52,2 %, гаптоглобина — на 26 %, глобулинов — на 19,6 % по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Это свидетельствует о деструкции хрящевой и костной ткани суставов, что также подтверждается увеличением активности щелочной (на 75,7 %) и кислой (на 25,1 %) фосфатаз по сравнению с контрольной группой. Полученные данные позволяют говорить об активном разрушении субхондральной костной ткани и ее последующей резорбции, а это характерно для III и IV стадий остеоартроза крупных суставов. Повышение уровня хондроитинсульфатов в сыворотке крови в 4,3 раза отражает деструкцию хрящевой ткани.

У больных выявлены нарушения липидного обмена (повышение в сыворотке крови уровня холестерина на 23,9 %, триглицеридов — на 46,4 %), функционального состояния печени в виде возрастания активности ГГТП на 47,8 %, тимоловой пробы в 2,2 раза, а также умеренной гипоальбуминемии по сравнению с контрольной группой. Данные изменения могут указывать

на наличие сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, ожирения, лекарственной гепатопатии), а также на тяжесть воспалительно-деструктивных изменений в организме или быть следствием длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов в связи с выраженным болевым синдромом.

Повышение уровня ИЛ-1 в 3 раза, ИЛ-6 в 6 раз и ИЛ-4 в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой свидетельствует о выраженном иммунном воспалении и активации нейтрофилов и макрофагов вследствие деструкции синовиальных оболочек суставов при остеоартрозе (табл. 2).

Воспалительный цитокин ИЛ-1 продуцируется макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами и является активатором воспаления как защитной реакции организма, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления в гепатоцитах и синовии. ИЛ-6 является многофункциональным неспецифическим медиатором, который синтезируют макрофаги, фибробласты и Т-лимфоциты, и основным индуктором острой фазы воспаления. ИЛ-4 обладает противовоспалительными свойствами, которые реализуются за счет подавления активности макрофагов и синтеза ими ИЛ-1 и ИЛ-6. Повышение уровня ИЛ-4 наблюдается при тяжелых патологических процессах, когда воспаление и деструкция имеют затяжной и прогрессирующий характер. Повышение уровня ЦИК свидетельствует о компенсаторной иммунной реакции организма на антигены, образующиеся и попадающие

Таблица 1

Биохимические маркеры крови у пациентов с посттравматическим коксартрозом до эндопротезирования тазобедренного сустава (M ± m)

Биохимические маркеры	Группа исследования	
	контрольная, n = 30	пациенты с коксартрозом, n = 35
Гликопротеины, г/л	0,57 ± 0,01	1,16 ± 0,01 ***
Хондроитинсульфаты, г/л	0,069 ± 0,004	0,296 ± 0,009 ***
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,05 ± 0,05	3,12 ± 0,07 ***
Гаптоглобин, г/л	0,77 ± 0,04	0,97 ± 0,04 *
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,10	5,4 ± 0,16
Активность АлАТ, U/L	23,3 ± 1,58	24,3 ± 2,20
Активность АсАТ, U/L	19,6 ± 1,28	22,9 ± 1,27
Щелочная фосфатаза, U/L	157,0 ± 8,05	276,4 ± 15,20 ***
Кислая фосфатаза, U/L	3,90 ± 0,16	4,88 ± 0,18 ***
Активность ГГТП, U/L	27,4 ± 1,81	40,5 ± 2,99 *
Общий белок, г/л	70,2 ± 0,80	73,6 ± 1,16
Альбумины, г/л	47,8 ± 0,56	40,7 ± 0,53 ***
Глобулины, г/л	22,4 ± 0,84	32,9 ± 1,24 ***
Общий холестерол, ммоль/л	4,6 ± 0,12	5,7 ± 0,16 ***
Триглицериды, ммоль/л	1,12 ± 0,05	1,64 ± 0,10 **
Тимоловая проба, ед. S-H	3,1 ± 0,32	7,0 ± 0,57 ***
Фибриноген, г/л	2,3 ± 0,10	4,7 ± 0,12 ***

Примечания: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001 в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 2

**Содержание цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов в крови больных
посттравматическим коксартрозом до эндопротезирования тазобедренного сустава (M ± m)**

Биохимические маркеры	Группа исследования	
	контрольная, n = 30	пациенты с коксартрозом, n = 35
ИЛ-1, пг/мл	6,63 ± 0,37	20,36 ± 0,64 *
ИЛ-6, пг/мл	5,60 ± 0,42	34,42 ± 1,65 *
ИЛ-4, пг/мл	7,48 ± 0,57	17,34 ± 0,93 *
ЦИК, ед. S-H	49,6 ± 1,82	79,6 ± 2,92 *

Примечание. * — $p < 0,001$ в сравнении с показателями контрольной группы.

в кровь через капиллярную сеть вследствие активной деструкции костной и хрящевой ткани в месте ее повреждения. Повышение концентрации ЦИК в крови указывает на связывание антителами антигенов, поступающими в кровь вследствие деструкции хрящевой ткани пораженных суставов.

Выводы

Повышение концентрации маркеров острой фазы воспаления в сыворотке крови (гликопротеины, гаптоглобин, сиаловые кислоты), а также активности маркерных ферментов (щелочная и кислая фосфатазы) свидетельствует о воспалительно-деструктивном процессе у пациентов с осложненным течением посттравматического коксартроза.

Возрастание уровня цитокинов и ЦИК в крови пациентов отражает повышенную иммунологическую реактивность вследствие тяжести патологического процесса в суставах, подлежащих эндопротезированию. Поэтому необходим тщательный послеоперационный контроль и медикаментозная коррекция для снижения риска развития осложнений у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

1. 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.
2. Биохимические аспекты асептической нестабильности эндопротезов после тотального эндопротезирования по поводу коксартроза / В. Г. Дрягин, С. Ю. Истомин, М. Ю. Воронков [и др.] // Вестник ЮУрГУ, серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». — 2010. — № 19, вып. 23. — С. 55–59.
3. 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, серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». — 2012. — № 21, вып. 31. — С. 101–104.
4. Sepsis in orthopaedic surgery / D. J. Drez, T. P. Finney, T. S. Roberts // Orthopaedics. — 1991. — № 14 (2). — P. 157–162.
5. 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.
6. 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.
7. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision / T. Worthington, D. Dunlop D, A. Casey [et al.] // Br. J. Biomed. Sci. — 2010. — Vol. 67 (2). — P. 71–76.
8. Динамика иммунологического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста при остеоартрозах до и после тотального эндопротезирования / В. Г. Дрягин, Д. Б. Сумная, И. А. Атманский [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2012. — № 2 (39). — С. 20–21.
9. Жигун А. І. Наслідки переломів кульшової западини: прогнозування, діагностика, лікування (клініко-експериментальне дослідження): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21 / А. І. Жигун. — Харків, 2010. — 307 с.
10. Salvage treatment of hip fractures after failure of surgical fixation: a systematic review / R. Schwarzkopf, G. Manzano, S. Woolwine, J. Slover // Orthopaedic Knowledge Online Journal. — 2015. — Vol. 13, № 3, doi: 10.5435/OKOJ-13-3-3.
11. Морозенко Д. В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д. В. Морозенко, Ф. С. Леонтєва // Молодий вчений: науковий журнал. — 2016. — № 2 (29). — С. 168 — 172.
12. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. Т. 1 / В. С. Камышников. — Минск: Интерсервис, 2003. — 495 с.
13. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. — СПб., Интермедика, 1999. — Т. 2. — С. 307.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

LABORATORY MARKERS FOR THE ASSESSMENT OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC COXARTHROSIS IN PREPARATION FOR HIP JOINT ARTHROPLASTY

S. E. Bondarenko, V. A. Filipenko, F. S. Leontyeva

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

✉ Stanislav Bondarenko, PhD: bondarenke@gmail.com

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

В связи с тем, что журнал входит в Перечень научных специализированных изданий, в которых могут публиковаться результаты диссертационных работ, обращаем ваше внимание на необходимость указывать на титульном листе статьи на трех языках (рус., укр., англ.) следующие сведения: 1) фамилию, имя, отчество; 2) название статьи; 3) официальное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа. Фамилия автора и учреждение, в котором он(она) работает, должны сопровождаться одним цифровым индексом.

Кроме того, на отдельном листе просим предоставить информацию о каждом из авторов: 1) фамилия, имя и отчество; 2) должность; 3) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 4) номер служебного телефона и факса. Необходимо указать контактное лицо для переписки.

При подготовке статьи следует соблюдать правила для авторов, публикуемые в журнале и на сайте otp-journal.com.ua.