

УДК 616.72-002-022-07:577.1](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872025266-70>

Інтерлейкін-6 та білки гострої фази як біомаркери септичного остеоартриту

С. Магомедов, Ю. В. Поляченко, М. П. Грицай,
І. Г. Літовка, В. І. Сабадош, Н. О. Дехтеренко, Т. А. Кузуб

ДУ «Національний Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

Septic arthritis (SA) is a severe and rapidly progressive joint infection and a potentially life-threatening condition that can affect all age groups. Due to the lack of effective methods for early detection and assessment of treatment outcomes, measurement of biochemical markers (biomarkers) is a promising method for monitoring the disease. The aim of the study was to determine the diagnostic significance of inflammatory biomarkers (IL-6, CRP, haptoglobin, ceruloplasmin) in patients with septic joint inflammation of various localizations. Methods. The study analyzed blood serum from 54 male and female subjects. Of these, 18 were conditionally healthy and entered group I (control), and 36 patients were diagnosed with septic osteoarthritis of joints of various localization in the skeleton. Of these, 18 had SA of the knee joint; 13 patients had SA of the hip joint and 5 had SA of the ankle joint. Results. Patients with septic arthritis of the knee and hip joints had significantly increased levels of IL-6 and acute phase proteins in the blood serum. We believe that it is the enhanced synthesis of the pro-inflammatory cytokine IL-6 and acute phase proteins that plays a significant role in the pathophysiology of the inflammatory response, which initiates a chain of reactions that lead to cartilage degradation and further complication of inflammatory processes in the joint. Therefore, these biomarkers can be tools for diagnosing the progression of this disease in both preclinical and clinical studies. The results obtained emphasize the importance of identifying inflammatory biomarkers for diagnosing the progression of septic arthritis in both preclinical and clinical studies to establish the stage of the disease and predict clinical outcome. Keywords. Interleukin-6, acute phase proteins, septic osteoarthritis.

Септичний артрит (СА) — це важка та швидко прогресуюча інфекція суглобів і потенційно небезпечний для життя стан, який може вплинути на всі вікові групи. Через відсутність ефективних методів раннього виявлення й оцінювання результатів лікування, вимірювання біохімічних маркерів (біомаркерів) є перспективним методом моніторингу захворювання. Мета. Визначити діагностичну значущість запальних біомаркерів (ІЛ-6, СРБ, гаптоглобіну, церулоплазміну) в пацієнтів із септичним запаленням суглобів різної локалізації. Методи. У дослідженні проаналізовано сироватку крові 54 осіб чоловічої і жіночої статі. Із них 18 були умовно здоровими і увійшли до І групи (контроль), а 36 хворих мали діагноз септичний остеоартрит суглобів різної локалізації в скелеті. Із них 18 — СА колінного суглоба; 13 — СА кульшового і 5 — СА над'яtkово-гомількового. Результати. У пацієнтів із септичним артритом колінного та кульшового суглобів були значно підвищені рівні ІЛ-6 та білків гострої фази в сироватці крові. На нашу думку саме посилений синтез прозапального цитокіну ІЛ-6 та білків гострої фази відіграє значну роль у патофізіології запальної відповіді, за якої ініціюється ланцюг реакцій, що призводять до деградації хряща і подальшого ускладнення запальних процесів у суглобі. Тому ці біомаркери можуть бути інструментами діагностики прогресування цього захворювання як на доклінічних, так і в клінічних дослідженнях. Одержані результати підкреслюють важливість визначення біомаркерів запалення для діагностики прогресування септичного артриту як на доклінічних, так і в клінічних дослідженнях для встановлення стадії захворювання та прогнозування клінічного результату.

Ключові слова. Інтерлейкін-6, білки гострої фази, септичний остеоартрит

© Магомедов С., Поляченко Ю. В., Грицай М. П. та ін., 2025

Вступ

Септичний артрит (СА) — це важка та швидко прогресуюча інфекція суглобів [1, 2]. Він є потенційно небезпечним для життя станом, який може вплинути на всі вікові групи. Річна захворюваність на СА коливається від 1 до 35 випадків на 100 000 осіб у різних країнах [3]. Рівень смертності може бути високим, коливаючись від 3 до 25 % [4]. Незважаючи на тяжкість захворювання, у багатьох пацієнтів відсутні класичні ознаки, симптоми або зміни лабораторних показників [4]. Діагностика обтяжується значною кількістю станів, які можуть імітувати СА, ще більше ускладнюючи діагноз. Основні фактори ризику включають похилий вік, наявні захворювання суглобів, такі як ревматоїдний артрит або остеоартрит, діабет, імуносупресію, нещодавні операції на суглобах, внутрішньовенне вживання наркотиків і системні інфекції. Збільшення випадків СА частково пов'язане зі старінням населення та зростанням супутніх захворювань [2].

Для кожного суглоба скелета характерна певна кінетика розвитку патологічного процесу, яка пов'язана зі симптомами запалення, скутості та втрати рухливості. Зазвичай СА розвивається в колінних, кульшових, над'яткових-гомілкових суглобах і в спинних хребцях [5]. Діагностика, яка заснована на клінічному огляді та рентгенографії, дає мало інформації про початок і прогресування захворювання, метаболічні зміни в тканинах суглоба. Через відсутність ефективних методів раннього виявлення й аналізу результатів лікування, вимірювання біохімічних маркерів (біомаркерів) є перспективним методом моніторингу захворювання.

Особливий інтерес становлять запальні біомаркери СА, які присутні в біологічних рідинах, таких як кров, сеча та синовіальна рідина, джерела, які легко виділити з організму [6]. Завдяки дослідженню цих біохімічних показників: цитокінів (інтерлейкін-6, (ІЛ-6) та білків гострої фази (С-реактивний білок (СРБ), церулоплазмін та гаптоглобін) у сироватці крові пацієнта можна точно визначити рівень та активність запального процесу. Адже відомо, що гетерогенність патогенеза СА знаходить відображення в комбінаціях різних показників, що свідчать про ступінь деградації суглобів [7].

Цитокіни — це невеликі білки, які виділяються клітинами та мають унікальний вплив на їхню взаємодію та комунікацію. Ці сигнальні молекули відповідають за регуляцію імунних реакцій і запалення, а також спричиняють зростання та

диференціацію клітин. Запальні цитокіни вивільняються у відповідь на ушкодження тканин або інфекцію та мають потенціал для активації нервових волокон, сприяючи розвитку хронічного болю [8]. Інтерлейкіни відіграють важливу роль у модулюванні імунних відповідей у різних сценаріях, від інфекційних захворювань до болю та післяопераційного періоду. Вони діють як про- та протизапальні і мають вирішальну роль в активації імунних клітин, відновленні тканин і загальному балансі імунної системи. Прозапальні ІЛ, також ІЛ-6, можуть призводити до ушкодження тканин у разі надмірної експресії [9–11]. Виробництво прозапальних цитокінів, у першу чергу, пояснюється активованими макрофагами, які індукують запальні реакції. Прозапальний біомаркер ІЛ-6 ініціює ланцюг реакцій, що спричинює деградацію хряща та інших запальних процесів [12]. СРБ, церулоплазмін і гаптоглобін є реактантами гострої фази, які позитивно корелюють із запаленням і болем у суглобах у разі остеоартриту та, як було показано, прогнозують результати перед та після операції [13–15].

Аналіз наведених вище літературних джерел доводить, що СА є однією з найпоширеніших причин інвалідності серед людей будь-якого віку і може вражати практично всі суглоби скелета. Для кожного суглоба характерна певна кінетика розвитку патологічного процесу. Проте найбільш вразливими серед них є кульшовий та колінний. Визначення біохімічних маркерів запалення демонструє їх варіабельність для виявлення патологічних процесів у суглобах за СА.

Мета: визначити діагностичну значущість запальних біомаркерів (інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, гаптоглобіну, церулоплазміну) в пацієнтів із септичним запаленням суглобів різної локалізації.

Матеріал і методи

У дослідженні проаналізовано сироватку крові 54 осіб чоловічої і жіночої статі. Із них 18 були умовно здоровими і увійшли до I групи (контроль), а 36 пацієнтів мали діагноз септичний остеоартрит суглобів різної локалізації у скелеті. Із них 18 (II група) — СА колінного суглоба; 13 хворих (III група) — СА кульшового і 5 (IV група) — СА над'яtkово-гомілкового суглобів.

Роботу проведено після узгодження комітету з біоетики Інституту травматології та ортопедії (протокол № 4 від 11 листопада 2023 р.) відповідно до Гельсинської декларації 2000 р., Директиви Європейського товариства 86/609 про участь людини

в біомедичних дослідженнях та наказів МО України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі пацієнти підписали форму інформаційної згоди на участь у дослідженні.

Концентрацію ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів визначали на аналізаторі Cobas 411 з використанням тест систем Roche Diagnostics. Аналіз СРБ, гаптоглобіну і церулоплазміну проводили на біохімічному аналізаторі Cobas 311 із використанням тест систем Roche Diagnostics.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням пакета програми Origin Pro 8,5. Визначали середні значення отриманих показників (М) зі стандартними відхиленнями (SD). Достовірність різниці між групами з нормальним розподілом порівняння оцінювали за критерієм t-Стюдента. За $p < 0,05$ зміни вважали достовірними. Із метою визначення статистичної значущості відмінностей між групами для кількісних (із розподілом відмінним від нормального) і порядкових змінних застосовано критерій Краскал-Уолес. Порівняння кількісних і порядкових змінних у залежних вибірках проводили за допомогою критерію Вілкоксона. Дані на графіках наведено у вигляді медіани і 5–95 перцентилей.

Результати та їх обговорення

Згідно з отриманими нами даними середній показник концентрації ІЛ-6 у сироватці крові осіб контрольної групи становив $(2,07 \pm 0,22)$ пг/мл. У решти пацієнтів відзначили його значне вірогідне зростання. Так, у II групі концентрація ІЛ-6 збільшилася на 695,7 %, а у III — на 1884,1 % ($p < 0,05$; табл.). У IV групі зафіксували тенденцію до зростання цього показника.

Прозапальний біомаркер ІЛ-6 відіграє вирішальну роль у патофізіології запальної відповіді за СА та ініціює ланцюг реакцій, які призводять до деградації хряща та подальшого ускладнення запальних процесів у суглобі [12]. Підвищення його концентрації запускає синтез білків гострої фази, таких як СРБ, церулоплазмін і гаптоглобін, а також активує вроджену імунну систему [16].

Рівень СРБ у сироватці крові найбільше зростає у пацієнтів із СА кульшового суглоба на 2635,4 % відносно контрольних значень ($p < 0,05$; табл.). Майже вдвічі менше, а саме на 1126,02 %, збільшився рівень цього показника за СА кульшового суглоба ($p < 0,05$; рис. 2). У випадку септичного артриту надп'яtkово-гомількового суглоба зафіксовано тенденцію до його зростання.

Таблиця

Концентрація інтерлейкіну-6 та білків гострої фази у пацієнтів зі септичним запаленням суглобів різної локалізації

№	Показник	Контроль	Суглоб		
			колінний	кульшовий	надп'яtkово-гомільковий
1	Інтерлейкін-6, пг/мл	$2,07 \pm 0,22$	$16,47 \pm 3,42^*$	$39,0 \pm 8,81^*$	$69,17 \pm 52,93$
2	С-реактивний білок, мг/л	$2,46 \pm 0,75$	$30,16 \pm 5,66^*$	$67,29 \pm 16,10^*$	$65,82 \pm 33,83$
3	Церулоплазмін, г/л	$0,23 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,02^*$	$0,33 \pm 0,03^*$	$0,28 \pm 0,02^*$
4	Гаптоглобін, г/л	$1,16 \pm 0,09$	$3,60 \pm 0,48^*$	$3,33 \pm 0,44^*$	$2,93 \pm 0,64^*$

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

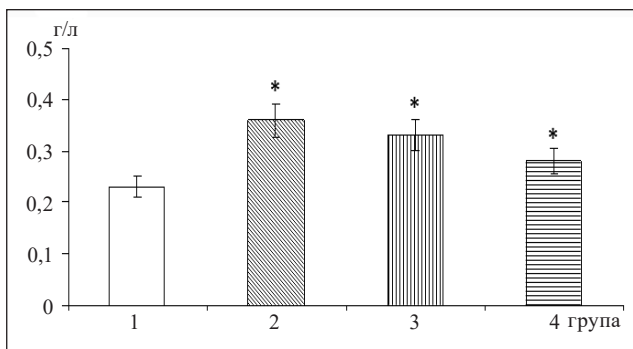


Рис. 1. Концентрація церулоплазміну в сироватці крові умовно здорових (1) та хворих на хронічний артрит колінного (2), кульшового (3), надп'яtkово-гомількового суглобів (4). * — $p < 0,05$ відносно 1 групи

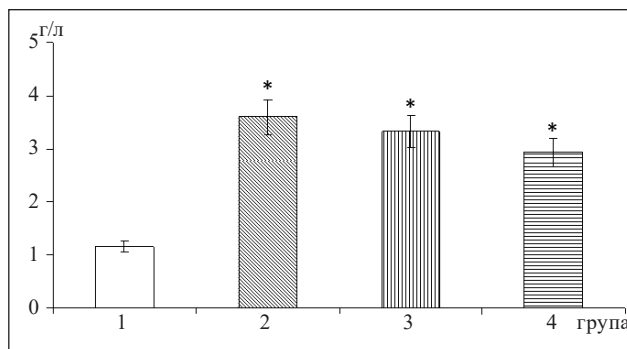


Рис. 2. Концентрація гаптоглобіну в сироватці крові умовно здорових (1) та хворих на СА колінного (2), кульшового (3), надп'яtkово-гомількового суглобів (4). * — $p < 0,05$ відносно 1 групи

Таким чином, підвищений рівень СРБ у сироватці крові відображає активність і ризик прогресування захворювання колінного та кульшового суглобів.

Концентрація церулоплазміну в сироватці крові збільшилась у всіх пацієнтів із СА досліджуваних суглобів. Проте вона не була такою високою як під час визначення ІЛ-6 і СРБ. Найбільше підвищення на 56,52 % відзначили за СА колінного суглоба ($p < 0,05$; табл.). У випадку з СА кульшового та надп'яtkово-гомилкового суглобів рівень цього показника вірогідно зріс на 43,47 та 21,74 % відповідно ($p < 0,05$; рис. 1) порівняно з контролем.

Така ж сама тенденція зберігалася і під час визначення концентрації гаптоглобіну. Найвище значення зафіксовано в разі вимірювання в сироватці крові пацієнтів із СА колінного суглоба. Воно було вище на 210,34 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$; рис. 2).

У разі СА кульшового чи надп'яtkово-гомилкового суглобів спостерігали вірогідне зростання його рівня на 187,07 та 152,59 % відповідно контрольних значень ($p < 0,05$; рис. 2).

Згідно з нашими і літературними даними пацієнти зі септичним артритом колінного та кульшового суглобів мали значно підвищені рівні ІЛ-6 та білків гострої фази в сироватці крові [17, 18]. Уважаємо, що саме посилений синтез прозапального цитокіну ІЛ-6 та білків гострої фази відіграє значну роль у патофізіології запальної відповіді за СА. Підвищення концентрації ІЛ-6 запускає синтез білків гострої фази, у першу чергу СРБ, та ініціює ланцюг реакцій, які призводять до деградації хряща і подальшого розвитку запальних процесів у суглобі. Це узгоджується з результатами інших авторів, які спостерігали певний позитивний зв'язок між піковими рівнями ІЛ-6 та СРБ у сироватці крові за СА колінного і кульшового суглобів [12, 16]. Тому ці біомаркери можуть бути інструментами діагностики прогресування цього захворювання як на доклінічних, так і в клінічних дослідженнях, основною метою яких є встановлення діагнозу, стадії захворювання та прогнозування клінічного результату. Одержані результати підкреслюють важливість визначення біомаркерів запалення для оцінювання та розуміння запального процесу.

Висновки

Пацієнти зі септичним артритом колінного та кульшового суглобів мали значно підвищені рівні ІЛ-6 та білків гострої фази в сироватці крові.

Зростання концентрації ІЛ-6 запускає синтез білків гострої фази, у першу чергу СРБ, та ініціює ланцюг реакцій, які призводять до деградації хряща і подальшого ускладнення запальних процесів у суглобі.

Одержані результати підкреслюють важливість визначення біомаркерів запалення для діагностики прогресування септичного артритику як на доклінічних, так і в клінічних дослідженнях для встановлення стадії захворювання та прогнозування клінічного результату.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження гострофазних білків, інтерлейкінів для виявлення тяжкості захворювання та метаболічні зміни цих показників залежно від тяжкості патологічного процесу.

Інформація про фінансування. Фінансування досліджень, результати яких опубліковані в статті, відбувалося в межах НДР за темою «Розробити тактику діагностики та хірургічного лікування неспецифічних інфекційних артритів великих суглобів нижніх кінцівок: гематогенних, після травм та бойових ушкоджень».

Внесок авторів. Магомедов С. — аналіз результатів дослідження, участь у написанні статті; Поляченко Ю. В. — визначення напрямів дослідження; Грицай М. П. — аналіз клінічного матеріалу, оформлення висновків; Літовка І. Г. — аналіз результатів дослідження, написання статті; Сабадош В. І. — аналіз, діагностика пацієнтів; Дехтеренко Н. О. — обробка та проведення досліджень; Кузуб Т. А. — обробка та проведення біохімічних досліджень.

Список літератури

1. Chan, B. Y., Crawford, A. M., Kobes, P. H., Allen, H., Leake, R. L., Hanrahan, C. J., & Mills, M. K. (2020). Septic arthritis: An evidence-based review of diagnosis and image-guided aspiration. *American Journal of Roentgenology*, 215(3), 568–581. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.22773>
2. Wu, K. A., Kugelman, D. N., Seidelman, J. L., & Seyler, T. M. (2024). Native joint septic arthritis. *Antibiotics*, 13(7), 596. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070596>
3. Cohen, E., Katz, T., Rahamim, E., Bulkowstein, S., Weisel, Y., Leibovitz, R., ... Leibovitz, E. (2020). Septic arthritis in children: Updated epidemiologic, microbiologic, clinical and therapeutic correlations. *Pediatrics & Neonatology*, 61(3), 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.02.006>
4. Momodu, I. I., & Savaliya, V. (2024) *Septic arthritis StatPearls* (StatPearls Publishing) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
5. Murray, K. J., Molyneux, T., Le Grande, M. R., Castro Mendez, A., Fuss, F. K., & Azari, M. F. (2017). Association of mild leg length discrepancy and degenerative changes in the hip joint and lumbar spine. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 40(5), 320–329. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.03.001>
6. Nguyen, L., Sharma, A., Chakraborty, C., Saibaba, B., Ahn, M., & Lee, S. (2017). Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis. *International Journal of molecular sciences*, 18(3), 601. <https://doi.org/10.3390/ijms18030601>
7. Luyten, F., Bierma-Zeinstra, S., Dell'Accio, F., Kraus, V., Nakata, K., Sekiya, I., ... Lohmander, L. (2018). Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 47(4), 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006>

8. Cocea, A., & Stoica, C. I. (2024). Interactions and trends of interleukins, PAI-1, CRP, and TNF- α in inflammatory responses during the perioperative period of joint arthroplasty: Implications for pain management — A narrative review. *Journal of personalized medicine*, 14(5), 537. <https://doi.org/10.3390/jpm14050537>
9. Millrine, D., Jenkins, R. H., Hughes, S. T., & Jones, S. A. (2021). Making sense of IL-6 signalling cues in pathophysiology. *FEBS Letters*, 596(5), 567–588. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14201>
10. Su, P. P., Zhang, L., He, L., Zhao, N., & Guan, Z. (2022). The role of neuro-immune interactions in chronic pain: Implications for clinical practice. *Journal of pain research*, 15, 2223–2248. <https://doi.org/10.2147/jpr.s246883>
11. Choy, E., Bykerk, V., Lee, Y. C., Van Hoogstraten, H., Ford, K., Praestgaard, A., ... Sebba, A. (2022). Disproportionate articular pain is a frequent phenomenon in rheumatoid arthritis and responds to treatment with sarilumab. *Rheumatology*, 62(7), 2386–2393. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac659>
12. Slovacek, H., Khanna, R., Poredos, P., Poredos, P., Jezovnik, M., Hoppensteadt, D., ... Hopkinson, W. (2021). Interrelationship of MMP-9, proteoglycan-4, and inflammation in osteoarthritis patients undergoing total hip arthroplasty. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 27. <https://doi.org/10.1177/1076029621995569>
13. Kondo, F., Takegami, Y., Ishizuka, S., Hasegawa, Y., & Imagama, S. (2021). The association of the progression of knee osteoarthritis with high-sensitivity CRP in community-dwelling people — the Yakumo study. *Clinical rheumatology*, 40(7), 2643–2649. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05541-2>
14. Yang, X., Ruan, G., Xu, J., Zheng, S., Wang, K., & Ding, C. (2020). Associations between suprapatellar pouch effusion-synovitis, serum cartilage oligomeric matrix protein, high sensitivity C-reaction protein, knee symptom, and joint structural changes in patients with knee osteoarthritis. *Clinical rheumatology*, 39(5), 1663–1670. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04905-7>
15. Kraus, V. B., Reed, A., Soderblom, E. J., Golightly, Y. M., Nelson, A. E., & Li, Y. (2024). Serum proteomic biomarkers diagnostic of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 32(3), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.09.007>
16. Watt, D. G., Horgan, P. G., & McMillan, D. C. (2015). Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery*, 157(2), 362–380. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.009>
17. Sahli, H., Bachali, A., Tekaya, R., Ben Tekaya, A., Khalfallah, R., Saidane, O., ... Abdelmoula, L. (2018). Clinical and laboratory characteristics in septic arthritis patients with and without isolated germs. *The Egyptian rheumatologist*, 40(4), 269–272. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.10.008>
18. He, M., Arthur Vithran, D. T., Pan, L., Zeng, H., Yang, G., Lu, B., & Zhang, F. (2023). An update on recent progress of the epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of acute septic arthritis: A review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1193645>

Стаття надійшла до редакції 21.01.2025	Отримано після рецензування 29.01.2025	Прийнято до друку 05.02.2025
---	---	---------------------------------

INTERLEUKIN-6 AND ACUTE PHASE PROTEINS AS BIOMARKERS OF SEPTIC OSTEOARTHRITIS

S. Magomedov, Yu. V. Polyachenko, M. P. Hrytsai,
I. H. Litovka, V. I. Sabadosh, N. O. Dekhterenko, T. A. Kuzub

SI «National Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv

✉ Sadrudin Magomedov, MD, Prof.: alexander@magomedov.kiev.ua; <https://orcid.org/0000-1234-5678-9101>

✉ Yuriy Polyachenko, MD, Prof.: info@ito.gov.ua

✉ Mykola Hrytsai, MD, Prof.: mgrytsai02@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1608-7879>

✉ Litovka Iryna, MD, Prof.: litir@biph.kiev.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9163-3572>

✉ Sabodash Vasyli: sabadoshv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3214-3298>

✉ Natali Dekhterenko: natali.de@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3330-533x>

✉ Taisiia Kuzub: biohimii@ukr.net