

УДК 616.72-002.18:089.843-577

Бондаренко С.Є., Морозенко Д.В.

## ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ КОКСАРТРОЗ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка  
Національної академії медичних наук України», м. Харків

*У статті розглянуто дослідження біохімічних та імунологічних маркерів сироватки крові пацієнтів із посттравматичним коксартрозом, які потребують ендопротезування, у динаміці раннього післяопераційного періоду. Авторами встановлено, що у хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування відбувається зниження в сироватці крові біохімічних маркерів – глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів, активності лужної фосфатази, тимолової проби та фібриногену, що співпадає з покращенням клінічного стану пацієнтів і свідчить про зменшення ступеня запально-деструктивних порушень та сприятливий прогноз в ранній післяопераційний період. Зниження вмісту запальних інтерлейкінів-1 та -6 у хворих після операції вказує на нормалізацію імунного статусу та свідчить про відсутність післяопераційних ускладнень, пов'язаних із перипротезною інфекцією та реакцією на імплантат. Вміст в сироватці крові глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, сіалових кислот, лужної фосфатази, фібриногену, інтерлейкінів-1, -6 та циркулюючих імунних комплексів можна рекомендувати для оцінки стану хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування.*

Ключові слова: посттравматичний коксартроз, обстеження, ендопротезування, біохімічні та імунологічні маркери, післяопераційний період.

Дослідження проводилося в рамках наукової теми за 2015–2017 рр. «Розробити методики ендопротезування кульшового суглоба при наслідках травм кульшової западини та проксимального відділу стегнової кістки», № державної реєстрації 0115U003025.

### Вступ

Лікування хворих із патологіями великих суглобів методом ендопротезування є досить актуальною і водночас складною проблемою сучасної ортопедії [1]. Крім того, у пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів, що потребують ендопротезування, часто спостерігаються супутні захворювання, які ускладнюють перебіг післяопераційного періоду та погіршують кінцевий результат лікування [2]. Для того, щоб своєчасно виявити супутні метаболічні порушення, необхідно використовувати ефективні та інформативні лабораторні тести, що відповідають сучасним вимогам доказової медицини [3]. Цієї мети можна досягти шляхом створення оптимального комплексу біохімічних та імунологічних маркерів запально-деструктивних порушень, обміну ліпідів, імунного статусу та гемостазу при остеоартрозі [4,5,6]. Ці порушення після ендопротезування великих суглобів недостатньо досліджені, проте, можуть суттєво впливати на соматичний стан пацієнтів та ускладнювати перебіг післяопераційного періоду [7,8]. У медичній практиці на сьогодні відсутній чіткий перелік гематологічних, імунологічних та біохімічних тестів, як для первинної оцінки стану здоров'я пацієнтів, так і для відстеження динаміки метаболічного статусу після ендопротезування суглобів. Саме це й зумовлює актуальність наших досліджень.

### Мета дослідження

Встановити імунобіохімічні порушення в організмі хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування кульшових суглобів та оцінити стан здоров'я пацієнтів у ранній післяопераційний період.

### Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилося на базі відділів патології суглобів і лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». Для проведення досліджень було залучено 35 пацієнтів (21 чоловік та 14 жінок віком від 30 до 82 років), хворих на посттравматичний коксартроз. Дослідження проводились тільки за умови добровільної письмової згоди пацієнтів на участь у них. Контрольна група складалася із 30 клінічно здорових людей віком від 27 до 50 років, з них 13 чоловіків та 17 жінок. Дослідження крові проводили перед операцією, а також через 7 та 14 днів після ендопротезування. Під час проведення обстеження хворих в сироватці крові було визначено наступні біохімічні маркери: загальний білок – біуретовим методом, альбуміни – за реакцією з бромкрезоловим зеленим, глікопротеїни – модифікованим методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко, сіалові кислоти – методом Гесса, хондроїтинсульфати – за методом Nemeth-Csoka у модифікації Л.І. Слуцького, гаптоглобін – за реакцією з риванолом, С-реактивний білок – латексним методом, глюкозу – ферментативним методом. Вміст загального холестеролу визначали ферментативним колориметричним методом за допомогою набору Cholesterol PAP SL Mono, «Біофарма», тригліцеридів – колориметрично. Активність ферментів АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази і ГГТП визначали кінетичними методами, активність кислої фосфатази – за методом Боданські, тимолова проба – за методом Ху-

ерго і Поппера. Вміст фібриногену у плазмі крові хворих визначали з використанням наборів готових реагентів фірми «Технологія-Стандарт» (Росія) [9–12]. Концентрацію ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів визначали за методом твердофазового «сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Вимірювання проводили при довжині хвилі  $\lambda=450$  нм для усіх вищезазначених цитокінів. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали осадженням у 3,5% розчині поліетиленгліколю (6000 Да) на спектрофотометрі СФ-46 [13]. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (%25 – %75) [14].

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати біохімічного дослідження сироватки крові хворих після ендопротезування вказували на поступове зменшення активності запального процесу через 14 днів після оперативного втручання. Рівень глікопротеїнів на 7-й день після операції збільшився на 13,2%, на 14 день – знизився на 17,5% порівняно з показником до ендопротезування (табл. 1). Зменшення запально-деструктивних змін кісткової та хрящової тканини в організмі пацієнтів також підтверджувалося зниженням вмісту в крові на 14-ту добу хондроїтинсульфатів – на 46,5%, сіалових кислот – на 26,2%, активності лужної фосфатази – на 34,2%, тимолової проби – у 2,7 рази та фібриногену на 44,9% порівняно з показниками до операції. Така динаміка біохімічних маркерів співпадала із покращенням загального клінічного стану хворих, а також свідчить про сприятливий перебіг післяопераційного періоду та вказує на відсутність важких післяопераційних ускладнень, які не потребують додаткової корекції.

Таблиця 1  
Динаміка біохімічних маркерів у хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування,  $n=35$  (Me, %25 – %75)

Біохімічні маркери	Контрольна група, $n=30$	До операції	Після операції	
			Через 7 днів	Через 14 днів
Глікопротеїни, г/л	0,57 0,50–0,61	1,14 1,10–1,19	1,29 $\diamond$ 1,24–1,36	0,94 $\diamond$ 0,76–1,02
Хондроїтинсульфати, г/л	0,068 0,048–0,090	0,292 0,248–0,341	0,211 $\diamond$ 0,190–0,243	0,156 $\diamond$ 0,140–1,176
Сіалові кислоти, ммоль/л	1,97 1,85–2,28	3,05 2,88–3,28	2,43 $\diamond$ 2,27–2,72	2,25 $\diamond$ 1,99–2,49
Гаптоглобін, г/л	0,80 0,60–0,90	0,96 0,80–1,10	1,08 0,94–1,25	0,88 0,69–1,00
Глюкоза, ммоль/л	4,85 4,43–5,38	5,3 4,7–5,8	5,5 4,8–6,1	5,3 4,6–6,0
Активність АлАТ, U/L	21,0 17,0–32,0	21,0 14,5–28,5	20,6 14,2–29,7	21,2 14,8–26,9
Активність АсАТ, U/L	20,0 14,0–25,0	21,0 18,0–27,5	20,0 17,1–26,1	20,3 17,4–25,8
Лужна фосфатаза, U/L	152,0 131,0–193,0	257,0 207,0–323,0	161,5 $\diamond$ 133,3–204,8	169,0 $\diamond$ 119,7–205,5
Кисла фосфатаза, U/L	4,00 3,20–4,40	4,80 4,20–5,40	4,02 3,60–4,65	3,45 2,79–4,18
Активність ГГТП, U/L	32,0 21,0–34,0	39,0 29,5–54,5	36,1 25,8–49,5	31,1 22,2–42,5
Загальний білок, г/л	70,1 67,1–73,1	72,0 67,6–78,5	74,8 68,6–78,8	76,0 70,3–80,8
Альбуміни, г/л	48,6 45,6–49,9	41,2 38,7–43,0	40,4 37,9–42,1	41,6 39,1–43,4
Глобуліни, г/л	22,4 19,9–24,2	33,0 27,5–37,1	35,5 29,6–39,6	35,1 29,1–40,5
Загальний холестерол, ммоль/л	4,7 4,2–5,0	5,7 5,0–6,1	5,4 4,8–5,9	5,5 4,7–6,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,12 0,90–1,30	1,63 1,22–1,99	1,59 1,19–1,91	1,32 1,02–1,57
Тимолова проба, Ед.	2,8 2,1–4,0	7,0 4,5–9,5	5,3 3,4–6,8	2,6 $\diamond$ 1,7–3,4
Фібриноген, г/л	2,4 2,0–2,7	4,9 4,6–5,1	4,0 $\diamond$ 3,8–4,2	2,7 $\diamond$ 2,2–2,9

Примітка:  $\diamond$  – вірогідно за Вілкоксоном у порівнянні з показниками до операції.

Таблиця 2

Динаміка імунологічних маркерів у хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування, n=35 (Ме, %25 – %75)

Імунологічні маркери	Контрольна група, n=30	До операції	Після операції	
			Через 7 днів	Через 14 днів
Інтерлейкін-1, пг/мл	6,65 5,00–7,58	20,60 17,50–23,00	14,07 ♦ 11,69–17,18	12,55 ♦ 10,7–14,09
Інтерлейкін-6, пг/мл	5,60 4,13–7,18	35,69 30,34–42,3	21,78 ♦ 18,50–25,77	18,95 ♦ 16,09–22,42
Інтерлейкін-4, пг/мл	8,05 5,40–9,80	16,70 12,95–21,59	14,86 11,53–19,21	13,97 10,83–18,06
ЦІК, Од.	47,0 42,3–55,8	78,0 67,0–92,5	64,4 53,5–77,9	56,9 ♦ 47,6–66,2

Примітка: ♦ – вірогідно за Вілкоксоном у порівнянні з показниками до операції

Також під час обстеження не було встановлено вірогідного підвищення активності ферментів АлАТ, АсАТ і ГГТП, вмісту глюкози і альбуміну, що свідчить про відсутність у хворих порушень функціонального стану печінки. Вміст холестеролу та тригліцеридів у крові пацієнтів вказує на відсутність у них важких порушень обміну ліпідів. Це вказує на сприятливий перебіг післяопераційного періоду та відсутність важких метаболічних порушень у пацієнтів.

Динаміка імунологічних маркерів після ендопротезування на 14-ту добу вказує на зниження ступеня імунологічних порушень в організмі хворих, а також на відсутність таких післяопераційних ускладнень, в тому числі пов'язаних і перипротезною інфекцією [15–17]. Вміст інтерлейкіну-1 на 14-й день після операції зменшився на 39%, інтерлейкіну-6 – на 46,9%, а рівень ЦІК – на 27% порівняно з показниками до операції. Такі зміни імунологічних маркерів свідчать про поступову нормалізацію імунного статусу пацієнтів і також непрямым чином підтверджують відсутність реакції організму на імпланти (табл. 2).

### Висновки

1. У хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування відбувається зниження в сироватці крові біохімічних маркерів – глікопротеїнів, сіалових кислот, хондроїтинсульфатів, активності лужної фосфатази, тимолової проби та фібриногену, що співпадає з покращенням клінічного стану пацієнтів і свідчить про зменшення ступеня запально-деструктивних порушень та сприятливий прогноз в ранній післяопераційний період.

2. Зниження вмісту запальних інтерлейкінів-1 та -6 у хворих після операції вказує на нормалізацію імунного статусу та свідчить про відсутність післяопераційних ускладнень, пов'язаних із перипротезною інфекцією та реакцією на імплантат.

3. Вміст в сироватці крові глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, сіалових кислот, лужної фосфатази, фібриногену, інтерлейкінів-1, -6 та ЦІК можна рекомендувати для медичної практики в якості імунобіохімічних маркерів з метою оцінки стану хворих на посттравматичний коксартроз після ендопротезування.

### Перспективи подальших досліджень

Планується розробити алгоритм лабораторного обстеження хворих на посттравматичний коксартроз кульшових суглобів на основі результатів біохімічних та імунологічних досліджень в динаміці після ендопротезування.

### Література

1. Филиппенко В.А. Результаты клинического применения ацетабулярных компонентов с поверхностью из пористого тантала в эндопротезах при дефектах стенок вертлужной впадины и остеопорозе / В.А. Филиппенко, В.А. Танькут, А.И. Жигун [и др.] // Травма. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 19–23.
2. Шишкова В.Н. Особенности современной коморбидной патологии и возможности коррекции в практике врача-терапевта / В.Н. Шишкова // Неврология. – 2016. – № 1. – С. 58–65.
3. Филиппенко В.А. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы) / В.А. Филиппенко, Ф.С. Леонтьева, Д.В. Морозенко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование: научно-практический журнал. – 2013. – № 2 (591). – С. 122–126.
4. Базарный В.В. Клиническая оценка иммунологических тестов при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.В. Базарный, О.В. Бердюгина // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166, № 2. – С. 65–67.
5. Леонтьева Ф.С. Диагностическое значение маркеров фибринолиза у хворих на остеоартроз великих суглобів, які потребують ендопротезування / Ф.С. Леонтьева, В.О. Туляков, Д.В. Морозенко [та ін.] // Молодий вчений. – 2014. – № 8 (11). – С. 115–117.
6. Леонтьева Ф.С. Біохімічні маркери порушень ліпідного обміну у хворих на остеоартроз великих суглобів, які потребують ендопротезування / Ф.С. Леонтьева, Д.В. Морозенко, І.В. Іванова // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – Одеса, 2014. – С. 132–135.
7. Морозенко Д.В. Дослідження клініко-гематологічного статусу пацієнтів після ендопротезування великих суглобів / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьева, Н.В. Кузнецова // Молодий вчений: науковий журнал. – 2015. – № 2 (17). – С. 190–193.
8. Морозенко Д.В. Імунологічний статус хворих на остеоартроз великих суглобів після ендопротезування / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьева, Б.М. Шевцов, О.В. Шевцова // Молодий вчений: науковий журнал. – 2015. – № 5 (20), Ч. 4. – С. 30–32.
9. Морозенко Д.В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьева // Молодий вчений: науковий журнал. – 2016. – № 2(29). – С. 168–172.
10. Клінічна біохімія: навчальний посібник / [О.П. Тимошенко, Л.М. Вороніна, В.М. Кравченко та ін.]. – Харків: Золоті сторінки, 2003. – 239 с.
11. Камышиников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. Т.1 / В.С. Камышиников. – Минск: Интерсервис. – 2003. – 495 с.
12. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб, Формат, 2006. – 208 с.
13. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. / А.И. Карпищенко – СПб.: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
15. Elgeidi A. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection / A. Elgeidi, A.E. Elganainy, N. Abou Elkhier, S. Rakha // Int. Orthop. – 2014. – № 38(12). – P. 2591–2595.
16. Abou El-Khier N.T. Assessment of interleukin-6 and other inflammatory markers in the diagnosis of Egyptian patients with

periprosthetic joint infection / N.T. Abou El-Khier, El. Ganainy Ael-R, A. Elgeidy, S.A. Rakha // Egypt. J. Immunol. – 2013. – № 20(2). – P. 93–99.

17. Motaghedi R. Association of obesity with inflammation and pain after total hip arthroplasty / R. Motaghedi, J.J. Bae, S.G. Memtsoudis, D.H. Kim // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2014. – № 472(5). – P. 1442–1448.

### **Реферат**

#### **ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ КОКСАРТРОЗОМ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ**

Бондаренко С.Е., Морозенко Д.В.

Ключевые слова: посттравматический коксартроз, обследование, эндопротезирование, биохимические и иммунологические маркеры, послеоперационный период.

В статье рассмотрены исследования биохимических и иммунологических маркеров сыворотки крови пациентов с посттравматическим коксартрозом, требующих эндопротезирования, в динамике раннего послеоперационного периода. Авторами установлено, что у больных посттравматическим коксартрозом после эндопротезирования происходит снижение в сыворотке крови биохимических маркеров – гликопротеинов, сиаловых кислот, хондроитинсульфатов, активности щелочной фосфатазы, тимоловой пробы и фибриногена, что совпадает с улучшением клинического состояния пациентов и свидетельствует об уменьшении степени воспалительно-деструктивных нарушений и благоприятном прогнозе в ранний послеоперационный период. Снижение содержания воспалительных интерлейкинов-1 и -6 у больных после операции указывает на нормализацию иммунного статуса и свидетельствует об отсутствии послеоперационных осложнений, связанных с перипротезной инфекцией и реакцией на имплантат. Содержание в сыворотке крови гликопротеинов, хондроитинсульфатов, сиаловых кислот, щелочной фосфатазы, фибриногена, интерлейкинов-1, -6 и циркулирующих иммунных комплексов можно рекомендовать для оценки состояния больных посттравматическим коксартрозом после эндопротезирования.

### **Summary**

#### **DYNAMICS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC COXARTHROSIS AFTER ARTHROPLASTY**

Bondarenko S. Ye., Morozenko D.V.

Key words: post-traumatic coxarthrosis, inspection, joint replacement, biochemical and immunological markers, post-operative period.

The article deals with the study of biochemical and immunological serum markers in patients with post-traumatic coxarthrosis, requiring endoprosthesis replacement, in the dynamics of the early postoperative period. The authors have found out that patients with post-traumatic coxarthrosis after endoprosthesis replacement demonstrate a decrease in serum biochemical markers – glycoproteins, sialic acids, chondroitin-sulfates, alkaline phosphatase activity, thymol and fibrinogen that coincides with the improvement of the clinical status of patients and indicates a decrease in the degree of inflammatory-destructive disorders and a favourable prognosis in the early postoperative period. Reduction of inflammatory interleukin-1 and interleukin -6 in patients after surgery indicates normalization of the immune status as well as points out the absence of post-operative complications associated with periprosthetic infection and reaction to the implant. Evaluating the content of serum glycoproteins, chondroitinsulfates, sialic acids, alkaline phosphatase, fibrinogen, interleukin-1, -6 and circulating immune complexes may be recommended for the assessment of patients with post-traumatic coxarthrosis after arthroplasty.