

УДК 616.718.4-001.5-053.9:616.728.3-089.843](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872020188-98>

Імунологічні особливості ремоделювання кісткової тканини в пацієнтів похилого та старечого віку з переломами проксимального відділу стегнової кістки після ендопротезування кульшового суглоба

В. О. Бабалян, С. Б. Павлов, О. М. Хвисяк

Харківська медична академія післядипломної освіти. Україна

Objective: find correlation between results of operative treatment elderly and senile patients with proximal femur fracture of cytokines. Methods: were studied 74 senile and elderly patients with proximal femur fracture after cemented bipolar hemiarthroplasty with spoke or wire augmentation. After 12 months of operation patients were divided in two groups depending on results evaluated by Harris hip score. First group (37 patients) — Harris hip score more than median, II (37) — Harris hip score lower median. Control group include 37 patients represented by sex, age, and somatic status. In serum blood were studied RANKL, OPG, TGF- β 1, IL-6. Results: RANKL level were the same in all groups. Concentration of OPG was lower in second group than in control and was comparable in first group with control. Index OPG/RANKL was severe lower in both group: I — in 2.6 times, II — in 3.0. Quantity of TGF- β 1 and IL-6 were hire in both group compare to control, and were much higher in the first group then in second. We found direct correlations between OPG and RANKL ($r = 0.88$; $p = 0.000$), TGF- β 1 and OPG/RANKL ($r = 0.66$; $p = 0.000$), OPG and OPG/RANKL ($r = 0.44$; $p = 0.006$), IL-6 and OPG/RANKL ($r = 0.39$; $p = 0.016$). In second group we found direct correlations between OPG and OPG/RANKL ($r = 0.72$; $p = 0.000$) and opposite between RANKL level and OPG/RANKL ($r = -0.53$; $p = 0.0007$). Conclusions: good clinical results of PFF corelated with high level of TGF- β 1 and OPG, associated with TGF- β 1 and OPG/RANKL, IL-6 and RANKL, OPG and RANKL. Key words: cytokine, proximal femur fracture, elderly and senile age, osteoporosis, RANKL, OPG, TGF- β 1, IL-6.

Цель: установить зависимость результатов хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) от особенностей цитокинового статуса. Методы: обследовано 74 пациента пожилого и старческого возраста с ППОБК после цементной биполярной гемипротезастики с аугментацией и фиксацией спицами и/или серкляжем. Через 12 мес. после операции пациентов разделили на две группы на основе показателей шкалы Harris: I (37 человек) — количество баллов выше значения медианы (результаты лучше), II (37) — ниже (хуже). В контрольную группу (КГ) вошли 37 человек, репрезентативных по возрасту, полу и наличию сопутствующих заболеваний. В сыворотке крови определяли содержание лиганда рецептора активатора ядерного фактора-кВ (RANKL), остеопротегерина (OPG), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), интерлейкина-6 (IL-6). Результаты: уровень RANKL существенно не отличался у пациентов обеих групп от показателей контроля. Уровень OPG по сравнению с КГ у больных II группы был значимо меньше, I — не отличался. Соотношение OPG/RANKL по сравнению с КГ было существенно ниже у больных обеих групп: I — в 2,6 раза, II — в 3,0. Содержание TGF- β 1 и IL-6 относительно КГ повысилось у пациентов обеих групп, при этом уровень был существенно большим в I группе, чем во II. У пациентов I группы установлена прямая связь между OPG и RANKL ($r = 0,88$; $p = 0,000$), TGF- β 1 и OPG/RANKL ($r = 0,66$; $p = 0,000$), OPG и OPG/RANKL ($r = 0,44$; $p = 0,006$), IL-6 и OPG/RANKL ($r = 0,39$; $p = 0,016$). Во II группе определена прямая связь между уровнем OPG и OPG/RANKL ($r = 0,72$; $p = 0,000$) и обратная — между уровнем RANKL и OPG/RANKL ($r = -0,53$; $p = 0,0007$). Выводы: маркером благоприятного прогноза результатов лечения ППОБК является повышение уровня TGF- β 1 и OPG, наличие корреляции между TGF- β 1 и OPG/RANKL, IL-6 и RANKL, OPG и RANKL. Ключевые слова: цитокины, переломы проксимального отдела бедренной кости, пожилой и старческий возраст, остеопороз, RANKL, OPG, TGF- β 1, IL-6.

Ключові слова: цитокіни, переломи проксимального відділу стегнової кістки, похилий та старечий вік, остеопороз, RANKL, OPG, TGF- β 1, IL-6

Вступ

Зі збільшенням тривалості життя і поширенням системного остеопорозу у світі неухильно зростає кількість переломів проксимального відділу стегнової кістки (ППВСК) [1–4]. Зауважимо, що переломи в ділянці кульшового суглоба, особливо серед осіб похилого та старечого віку, є досить значною проблемою та належать до найнебезпечніших ускладнень остеопорозу. Також через значні складнощі в лікуванні ППВСК у пацієнтів похилого віку залишаються високими показники летальності [5]. Загально визнаними та високоефективними методами лікування ППВСК є хірургічні (остеосинтез або ендопротезування). Проте віддалені результати після накісткового остеосинтезу в більшості випадків класифікують як незадовільні (до 87,5 %) [6–7]. При цьому визнано, що метод ендопротезування кульшового суглоба є ефективнішим і сприяє досягненню функціонального відновлення на ранніх термінах лікування [7].

Загально відомо, що ризик незадовільних результатів артропластики значно зростає зі збільшенням віку прооперованих пацієнтів. Крім того, особливістю пацієнтів старших вікових груп є поєднання двох і більше супутніх захворювань, які можуть бути взаємно обтяжливими. Проте залишається невизначеним питанням, чому одні хворі добре переносять травму й хірургічне втручання, а інші — ні; в одних прооперованих імплантати виходять із ладу, а в інших — залишаються стабільними за умов, здавалося б, аналогічних клінічних станів. Тому ймовірніше оцінювання та прогнозування наслідків лікування постає важливим завданням, вирішення якого має ґрунтуватися на комплексному вивченні багатьох чинників, зокрема й стану адаптаційних резервів організму. При цьому слід пам'ятати, що в процесі формування резервів адаптації та підтримці гомеостазу ключову роль відіграє стан сполучної тканини та її реакція на ушкодження, яка складає основу загального запалення і регенерації та формує розвиток стереотипної відповіді організму на травму. Ці процеси є базисними за умов гострої хірургічної патології та визначають поточний і віддалений прогнози результатів лікування [8].

Також слід відзначити, що клінічний результат лікування захворювання пов'язаний саме з по-

ведінкою сполучної тканини не лише тому, що виникає ушкодження кістки на фоні остеопорозу, а, в першу чергу, через залучення в розвиток патологічного процесу фізіологічної системи сполучної тканини, реакція якої (разом із реакціями інших органів і систем організму) є одним із важливих компонентів синдрому системної запальної відповіді [9].

Відомо, що характер, глибину та тривалість запального процесу й імунної відповіді організму регулюють цитокіни. Зміна їхнього рівня відображає функціонування регуляторних систем організму та впливає на основні ланки патологічного процесу [10]. Фізіологічний процес загоєння перелому є формою регенерації тканини — складного поєднання загальних фізіологічних впливів на системному рівні та місцевих змін тканинного метаболізму, зокрема, на молекулярному рівні. Результатом адаптаційної мультифакторної реакції кісткової тканини на імплантат є стресове ремоделювання, яке, зазвичай, залежить від стану регуляторних механізмів, що визначають посилення кісткової резорбції та неспроможність репаративних процесів. Отже, для оцінювання адаптаційних резервів і виокремлення інформативних прогностичних критеріїв важливого значення набувають молекулярні маркери — показники цитокінового статусу.

Мета дослідження: встановлення залежності результатів хірургічного лікування хворих похилого та старечого віку з ППВСК від особливостей цитокінового статусу.

Для досягнення мети дослідження вирішували завдання:

- встановити цитокінові тригери порушень кісткового ремоделювання та процесів, які забезпечують функціонування інших систем організму;
- визначити маркери кісткового метаболізму як критерії оцінювання перебігу репаративного остеогенезу та прогнозування ризику несприятливого результату хірургічного лікування.

Матеріал і методи

Обстежено 74 пацієнти похилого та старечого віку з ППВСК, яких прооперовано в умовах травматологічного відділення Харківської міської клінічної багатопрофільної лікарні № 17 у 2008–2017 рр. Усім хворим виконано цементну біполярну геміартропластику з аугментацією та фіксацією спицями та/або серкляжем.

Використовували біполярний ендопротез з іржостійкої сталі (Narang, bipolar hip prosthesis; TIPSAN, STAINLESS STEE), кістковий цемент і спиці Кіршнера діаметром 1,2 мм з іржостійкої сталі.

Результати лікування оцінювали через 12 міс. після операції з використанням шкали Harris для кульшового суглоба (Harris Hip Score [11]). Залежно від кількості балів пацієнтів розподілили на дві групи: I (37 осіб) — кількість балів вище значення медіани (результати лікування кращі), II (37) — нижче (гірші). У контрольну групу (КГ) увійшли 37 осіб, репрезентативних за віком, статтю та наявністю супутніх захворювань.

У сироватці крові пацієнтів методом твердофазного імуоферментного аналізу визначали вміст цитокінів: ліганда рецептора активатора ядерного фактора-кВ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; RANKL; Biomedica, Австрія), остеопротегерину (OPG; Bioscience, Австрія), трансформувального фактора росту-β1 (transforming growth factor-β1; TGF-β1; DRG, Німеччина), інтерлейкіну-6 (IL-6; Вектор-Бест, Росія).

Роботу виконано з дотриманням вимог Гельсінської декларації (1997), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Міжнародного кодексу медичної етики (1983), ICHGSP (2002), чинного законодавства України та схвалено на засіданні локальної комісії з питань етики та біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 5 від 12.11.2019).

Результати та їх обговорення

Для встановлення залежності результатів хірургічного лікування від особливостей цитокіноопосередкованої регуляторної реакції на травму й операцію проаналізовано вказані цитокіни, ви-

ділені з сироватки крові пацієнтів із ППВСК та осіб КГ, які безпосередньо впливають на процеси ремодельовання кістки. Також розраховано співвідношення OPG/RANKL. Отримані результати наведено в табл. 1.

Встановлено, що рівень RANKL суттєво не відрізнявся в пацієнтів обох груп від показників контролю. Підвищення вмісту RANKL у хворих II групи щодо КГ можна розглядати як відмінності на рівні статистичної тенденції ($p = 0,07$). Концентрація OPG порівняно з контролем була статистично значуще меншою у хворих II групи (з гіршими результатами лікування), а в пацієнтів I групи (з кращими) — не відрізнявся.

Відомо, що рівень сироваткового OPG збільшується з віком і за наявності остеопорозу. Вікове зростання OPG як антирезорбтивного фактора може відображати недостатність паракринного механізму компенсації втрати кісткової маси, а за умов остеопорозу являє собою компенсаторну відповідь на посилену остеокластичну резорбцію кістки [10]. Встановлене нами вірогідне зниження рівня OPG (основного блокатора остеокластогенезу) у хворих II групи може вказувати на зрив компенсаторних механізмів унаслідок зниження адаптаційних резервів. Проте слід ураховувати, що наше дослідження проведено через 3 тижні після травми (під час загоєння перелому). Тому зниження сироваткового OPG може відображати й відповідний етап ремодельовання регенерату.

Оскільки в пацієнтів I групи вміст OPG не відрізнявся від показників КГ, можна припустити, що низький рівень OPG у пацієнтів із ППВСК вказує на вищий ризик розвитку ускладнень у віддаленому періоді лікування. OPG, уперше описаний як інгібітор остеокластичної резорбції кістки, чинить, зокрема, й протизапальну дію [13]

Таблиця 1

Показники цитокінового статусу в сироватці крові пацієнтів залежно від результатів лікування та осіб контрольної групи

Показник	Група обстежених					p ₂
	I (n = 37)		II (n = 37)		КГ (n = 37)	
	M ± m _p	p ₁	M ± m _p	p ₁		
RANKL, пмоль/л	0,23 ± 0,02	0,5200	0,26 ± 0,02 ³	0,0700	0,21 ± 0,020	0,230
OPG, пг/мл	51,70 ± 6,88	0,1020	45,00 ± 2,68 ¹	0,0110	63,20 ± 4,320	0,344
OPG/RANKL	224,00 ± 15,00 ¹	0,0004	188,00 ± 13,30 ¹	0,0001	574,00 ± 116,000	0,708
TGF-β1, нг/мл	15,50 ± 0,55 ¹	0,0000	13,40 ± 0,46 ^{1,2}	0,0260	11,90 ± 0,350	0,001
IL-6, пг/мл	13,20 ± 1,27 ¹	0,0000	6,17 ± 0,75 ^{1,2}	0,0470	3,72 ± 0,232	0,000

p₁ — порівняно з контролем;

p₂ — порівняння груп I і II;

1 — відмінності вірогідні порівняно з контролем ($p < 0,05$);

2 — порівняно з I групою ($p < 0,05$);

3 — відмінності на рівні статистичної тенденції ($0,1 > p > 0,05$).

та стимулювання ангиогенезу [14]. Беручи до уваги протизапальну дію OPG, зниження його концентрації в сироватці крові може сприяти розвитку запалення та підвищувати ризик несприятливого результату лікування.

OPG/RANKL кісткової тканини певною мірою визначається співвідношенням продукції OPG/RANKL [14, 15]. Його зниження в пацієнтів I і II груп свідчить про підвищену резорбційну активність, характерну для початкових етапів остеопарації. Проте на цьому етапі ключового значення набуває активація біосинтетичних процесів, оскільки результат регенерації визначатиметься оптимальним співвідношенням синтезу та резорбції. Несвоєчасність і недостатній рівень біосинтезу можуть бути несприятливими прогностичними ознаками для стабільної тривалої фіксації компонентів ендопротеза, оскільки це може призвести до уповільнення кісткоутворення на межі «ендопротез – кістка».

Вміст сироваткового TGF- β 1 відносно контролю підвищувався в пацієнтів обох груп, при цьому його рівень був суттєво більшим в осіб I групи порівняно з II. TGF- β 1 — один із основних чинників, які беруть участь у процесі загоєння переломів кісток на різних його стадіях. Він сприяє утворенню матриксу та диференціації остеобластів, знижує їхню здатність продукувати фактор диференціації остеокластів RANKL (тим самим опосередковано обмежуючи подальше утворення остеобластів) і може впливати на кісткову масу [16]. TGF- β 1 є важливим фактором активації міофібробластів [17], які відіграють ключову роль у загоєнні ран. Його найбільша концентрація зафіксована в пацієнтів I групи, віддалені результати лікування в яких були значно кращими, що підтверджує припущення про адекватнішу реакцію кістки в них у відповідь на ушкодження.

Унаслідок резорбції кістки TGF- β 1 локально вивільняється з кісткового матриксу, активуючи апоптоз остеокластів і стимулюючи утворення кістки остеобластами [18]. Він може індукувати експресію OPG остеобластами в локальному кістковому мікрооточенні, пригнічуючи утворення/активність остеокластів [19]. Можна припустити, що встановлений вищий рівень TGF- β 1 у хворих I групи дав змогу підтримувати активнішу експресію OPG і опосередковано — швидше ремоделювання кістки. Тобто, у пацієнтів зі сприятливим прогнозом на етапах регенерації кістки відбувається збільшення синтетичної активності остеобластів і зниження рівня резорбції, що ре-

гулюється TGF- β 1 і OPG. Але є інформація про підвищення рівня TGF- β 1 у разі різноманітних запальних реакцій, фіброзних змін печінки чи нирок або міокарда [20]. Ці особливості ми враховували, оцінюючи результати лікування осіб похилого та старечого віку із майже стовідсотковим ризиком наявності супутніх захворювань.

Як свідчать дослідження Y. Nara і співавт. [21], у групах пацієнтів із нормальним зрощенням перелому максимальну кількість TGF- β 1 спостерігали через два тижні після травми, а серед пацієнтів без зрощення — через три. Також висловлено припущення, що власне наявність імплантата призводить до локального вивільнення TGF- β 1 остеобластами [22]. Тому для визначення чіткішого уявлення про роль TGF- β 1 у процесі регенерації кістки потрібні подальші дослідження експресії TGF- β 1 у динаміці з урахуванням хронологічної послідовності, що не входило в завдання нашої роботи.

Рівень IL-6 був статистично значуще збільшений у пацієнтів обох груп порівняно з контрольною. При цьому в осіб II групи рівень IL-6 був суттєво нижчим порівняно з показниками I групи. Підвищення рівня IL-6 в осіб обох груп порівняно з контролем стало закономірним, оскільки він є білком гострої фази та ключовим медіатором імунної відповіді, корелює з тяжкістю травми та клінічними ускладненнями [23].

Проте тривалість і відносна варіабельність травматичності хірургічного втручання не може розглядатися як визначальний фактор динаміки збільшення IL-6. Найважливішим чинником, що регулює запальну реакцію на хірургічне втручання, є вік пацієнта [24]. Одним із основних проявів, що пов'язаний із віком, є зменшення фізіологічних резервів і зниження адренкортикальної чутливості до хірургічного стресу, що характерно для осіб похилого та старечого віку на фоні підвищення базового рівня кортизолу [25] й може призводити до пригнічення синтезу OPG і IL-6, збільшення експресії RANKL [26], що в нашому випадку проявилось зниженням рівнів OPG і IL-6 у хворих II групи порівняно з I. Спостворена експресія цитокінів спричинює активацію ремоделювання кісткової тканини зі збільшенням швидкості резорбції без компенсаторного утворення кісткової тканини, унаслідок чого відбувається швидка втрата кісткової речовини та порушується послідовність стадій репаративного остеогенезу.

Експресія IL-6 після перелому, на думку фахівців, є двофазною та досягає максимуму під час

етапу гострого запалення, коли до процесу залучаються імунні клітини та підсилюється ангиогенез. Пізніше експресія ІЛ-6 знову зростає через ремоделювання кісткового регенерату [27]. Таким чином, знижений рівень сироваткового ІЛ-6, встановлений у хворих ІІ групи, може бути пояснений недостатньою відповіддю імунорегуляторних механізмів на ушкодження чи порушення динаміки процесу стресового адаптивного ремоделювання (запізнення етапу регулювання внутрішньомембранозного й ендохондрального костеніння) [27].

В експерименті показано, що глобальне інгібування ІЛ-6 на ранній стадії після перелому зменшує системне запалення, залучення імунних клітин і регенерацію кістки, що сповільнює загоєння перелому [28]. Окрім того, що ІЛ-6 — плейотропний цитокін, який має прозапальну й протизапальну дію й ініціює каскад загоєння переломів, він також може відігравати ключову роль у фазі ремоделювання [29], що цілком підтверджує його відносно низький рівень у сироватці крові пацієнтів ІІ групи, як прояв зміни характеру адаптивної відповіді внаслідок порушення регулювальної ролі в складному каскаді загоєння переломів.

Відомо, що в механізмі регулювання кісткового ремоделювання, який відбувається на рівні фізіологічної системи сполучної тканини, залучено значну кількість різноманітних чинників [30], у тому числі й майже всі компоненти імунної системи людини. Особливу роль при цьому відіграють клітини макрофагального ряду (фіброкласти, остеокласти, хондрокласти й інші тканиноспецифічні клітини) [31–33]. Проте дія всіх регуля-

торних процесів опосередкована міжклітинними молекулярними медіаторами, багато з яких беруть участь у реалізації відразу декількох регуляторних шляхів, що контролюються за допомогою різних механізмів зворотного зв'язку. Зокрема, ІЛ-6 є активатором фібробластів, які одночасно є його продуцентами [34]. Стимулюючи розвиток запалення на самому початковому етапі [35], ІЛ-6 на пізніших етапах діє як індуктор проти-запальних процесів, пригнічуючи синтез багатьох «ранніх» прозапальних цитокінів [36, 37], входячи до складу сигнальних шляхів активації фібробластів.

Ураховуючи вказані особливості, нами визначено кореляцію між рівнями досліджуваних цитокінів сироватки крові обстежених хворих похилого та старечого віку з ППВСК та осіб контрольної групи (табл. 2).

У пацієнтів І групи виявлено сильний прямий зв'язок між OPG і RANKL ($r = 0,88$; $p = 0,000$) (рис. 1) і середньої сили з високим рівнем статистичної значущості — між рівнем OPG і співвідношенням OPG/RANKL ($r = 0,44$; $p = 0,006$) (рис. 2).

У хворих ІІ групи встановлено сильний прямий зв'язок високого ступеня значущості між рівнем OPG і співвідношенням OPG/RANKL ($r = 0,72$; $p = 0,000$) (рис. 2) та зворотний середньої сили й високого ступеня значущості — між рівнем RANKL і співвідношенням OPG/RANKL ($r = -0,53$; $p = 0,0007$) (рис. 3). При цьому в осіб КГ визначено зворотний зв'язок між RANKL і OPG/RANKL ($r = -0,58$; $p = 0,00017$) (рис. 3).

Загальновідомо, що відносна експресія RANKL і OPG має вирішальне значення в регуляції активності остеокластів і збереженні циклу ремоделювання

Таблиця 2

Взаємозв'язки між рівнями цитокінів сироватки крові хворих похилого та старечого віку із ППВСК залежно від результатів лікування та осіб контрольної групи ($M \pm m$)

Кореляція	Група обстежених					
	І (n = 37)		ІІ (n = 37)		КГ (n = 37)	
	r	p	r	p	r	p
OPG-RANKL	0,88	0,000	—	—	—	—
OPG-OPG/RANKL	0,44	0,006	0,72	0,0000	—	—
RANKL-OPG/RANKL	—	—	-0,53	0,0007	-0,58	0,0002
TGF- β 1-OPG	—	—	—	—	-0,36	0,0270
TGF- β 1-OPG/RANKL	0,66	0,000	—	—	—	—
IL-6-OPG	0,67	0,000	—	—	-0,62	0,0000
IL-6-RANKL	0,53	0,001	—	—	—	—
IL-6-OPG/RANKL	0,39	0,016	—	—	—	—

r — коефіцієнт кореляції;

p — критерій вірогідності Фішера.

кістки. У нашому дослідженні взаємозв'язок між рівнями OPG і RANKL виявлено лише в осіб I групи, а в II групі та КГ він відсутній (рис. 1). Отже, відмінності в зміні процесів ремоделювання між цими групами були мінімальні, що можна розглядати як відсутність адекватної відповіді на ушкодження в пацієнтів II групи та припустити, що процес ремоделювання кістки за регуляторним шляхом

активації остеокластів у хворих I групи є більш скоординованим. Оскільки особам контрольної групи не виконували хірургічні втручання, то аналогічні показники регуляторного шляху RANK/RANKL/OPG у хворих II групи можуть свідчити про недостатню активацію процесу ремоделювання та, відповідно, процесів остеointegraції й приживлення імплантата.

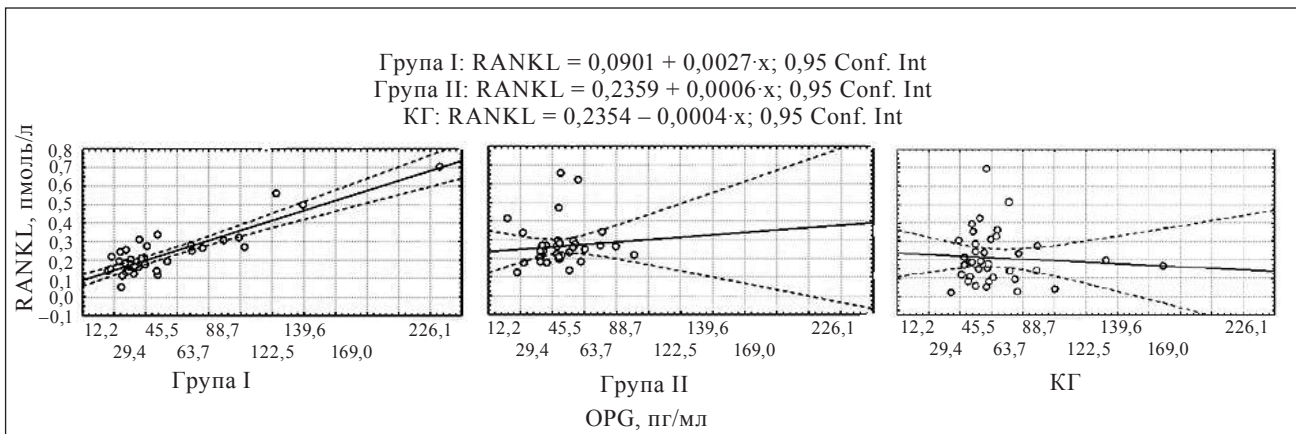


Рис. 1. Кореляції між рівнями OPG і RANKL сироватки крові хворих похилого та старечого віку із ППВСК та осіб КГ

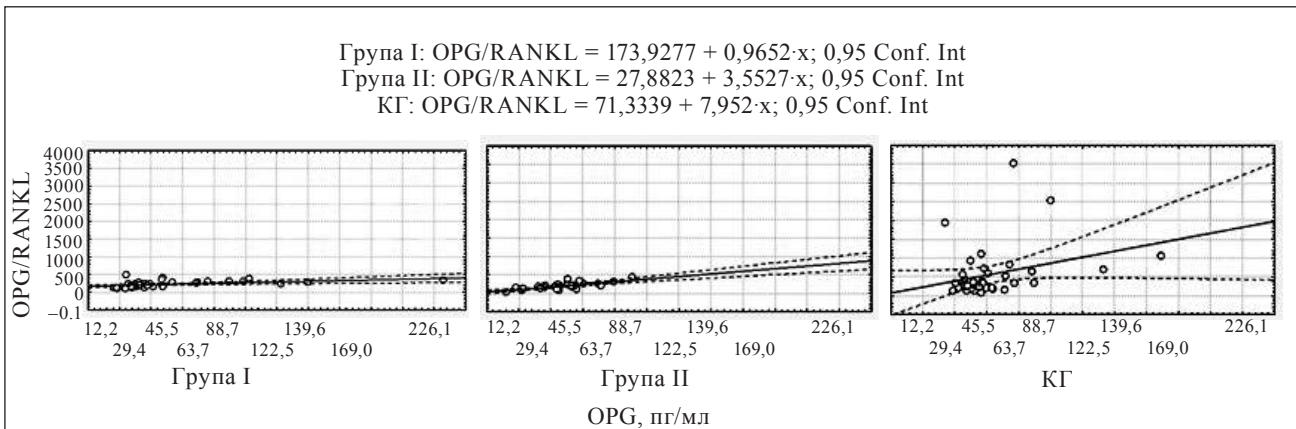


Рис. 2. Кореляції між рівнями OPG і OPG/RANKL сироватки крові хворих похилого та старечого віку із ППВСК та осіб КГ

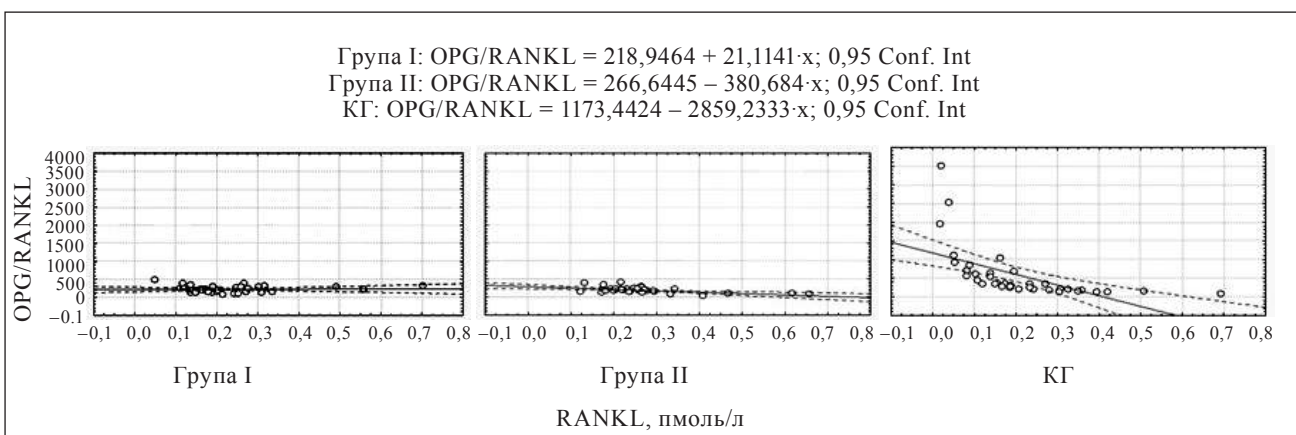


Рис. 3. Кореляції між рівнями RANKL і OPG/RANKL сироватки крові обстежених хворих ОПСВ із ППВСК та осіб КГ

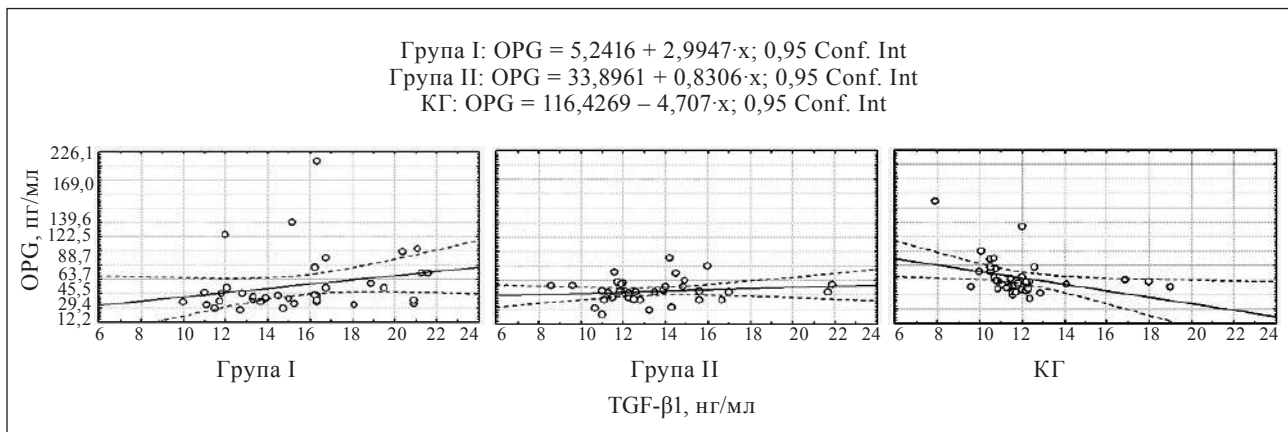


Рис. 4. Кореляції між рівнями TGF-β1 і OPG сироватки крові пацієнтів похилого та старечого віку із ППВСК та осіб КГ

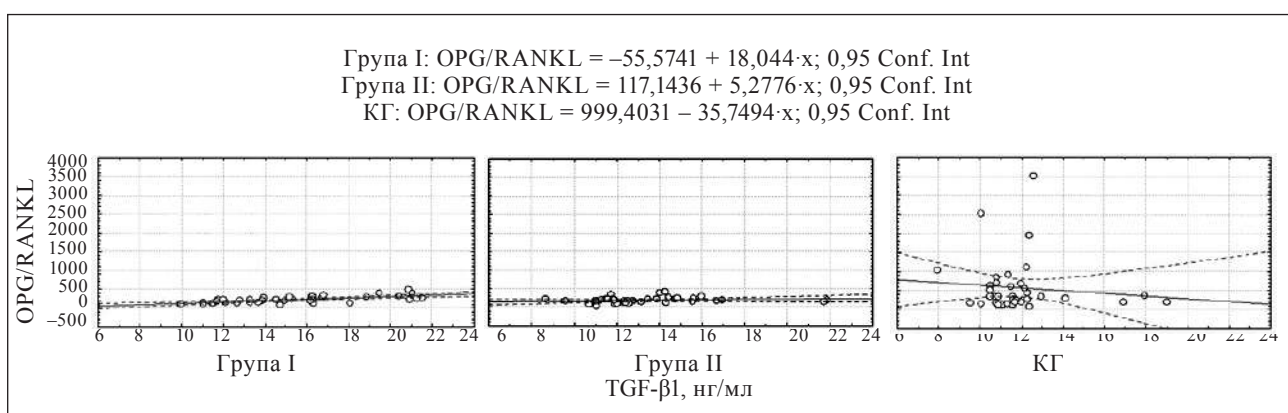


Рис. 5. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями TGF-β1 і OPG/RANKL сироватки крові пацієнтів похилого та старечого віку із ППВСК та осіб КГ

У КГ кореляцію між рівнем OPG і співвідношенням OPG/RANKL не встановлено (рис. 2), натомість виявлено зворотний зв'язок між RANKL і OPG/RANKL (рис. 3). У пацієнтів I групи (зі сприятливішим віддаленим прогнозом) спостерігали інверсію цих взаємозв'язків: кореляцію між OPG і OPG/RANKL та її відсутність між RANKL і OPG/RANKL. Таким чином, резорбтивна активність (за співвідношенням OPG/RANKL) у контрольній і I групах реалізувалася через різні регуляторні шляхи. У II групі (результати лікування гірші) визначено майже однаковий вплив і RANKL, і OPG на резорбтивну активність.

Середньої сили зворотний взаємозв'язок між рівнями TGF-β1 і OPG встановлено в осіб КГ ($r = -0,36$; $p = 0,027$) (рис. 4). У I групі виявлено сильний прямий зв'язок між TGF-β1 і співвідношенням OPG/RANKL ($r = 0,66$; $p = 0,000$) (рис. 5). Аналізуючи зафіксовані взаємозв'язки, варто враховувати, що TGF-β1 регулює остеокластогенез і виживаність остеобластів, зокрема, за допомогою індукції OPG — білка, який пригнічує їх утворення і функціонування [18]. Відсутність

кореляції між рівнями TGF-β1 і OPG у хворих обох груп (що є характерним для КГ — рис. 4), свідчить про недостатню активацію в них репаративних процесів. У фізіологічних умовах баланс досягається завдяки рівновазі змін продукції TGF-β1 і OPG. Наявність зворотної кореляції між цими показниками в КГ (ймовірно) може бути пояснена тим, що за умов активації синтетичних процесів у кістці внаслідок збільшення рівня TGF-β1 відбувається компенсаторне зменшення рівня OPG, яке одночасно призводить до активації остеолітичних процесів, що забезпечує підтримку кісткового гомеостазу. В умовах травми цей компенсаторний механізм припиняє дію. Такий зворотний зв'язок сприяє активації процесів ремоделювання кістки. У разі травми взаємозв'язки цих двох регуляторних шляхів розриваються, що й пояснюється відсутністю кореляції між показниками. Це може частково пояснювати наявність кореляції між TGF-β1 і OPG в КГ і відсутність взаємозв'язку після травми.

Виявлений взаємозв'язок між TGF-β1 і OPG/RANKL у хворих I групи (рис. 5) свідчить про

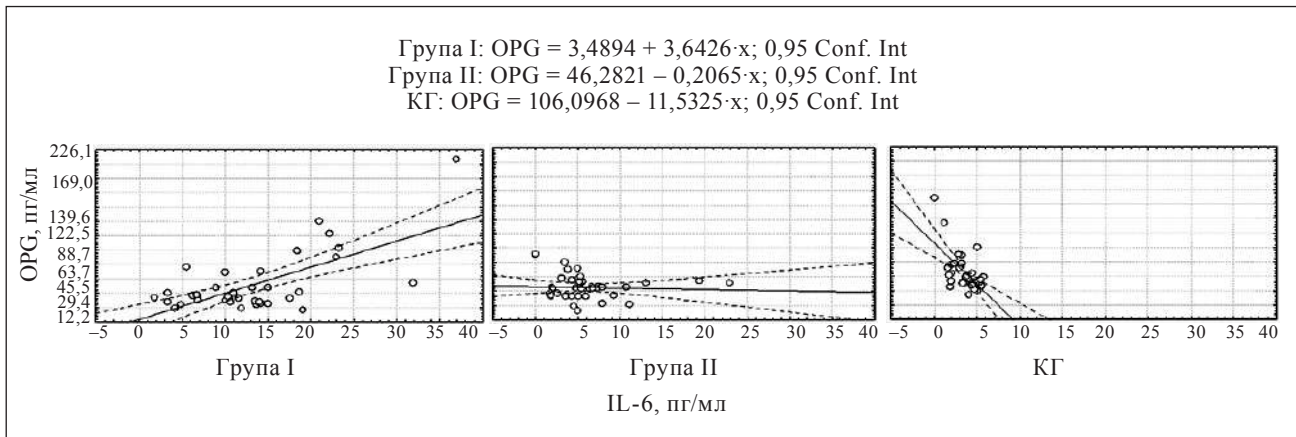


Рис. 6. Взаємозв'язки між рівнями IL-6 і OPG сироватки крові пацієнтів похилого та старечого віку із ППВСК та осіб КГ

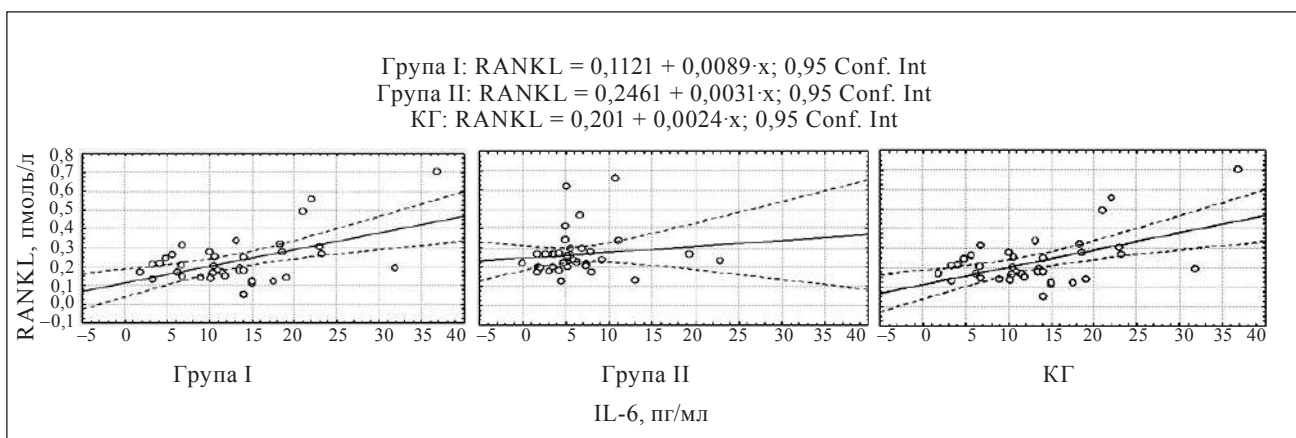


Рис. 7. Взаємозв'язки між рівнями IL-6 і RANKL сироватки крові пацієнтів похилого та старечого віку із ППВСК та осіб КГ

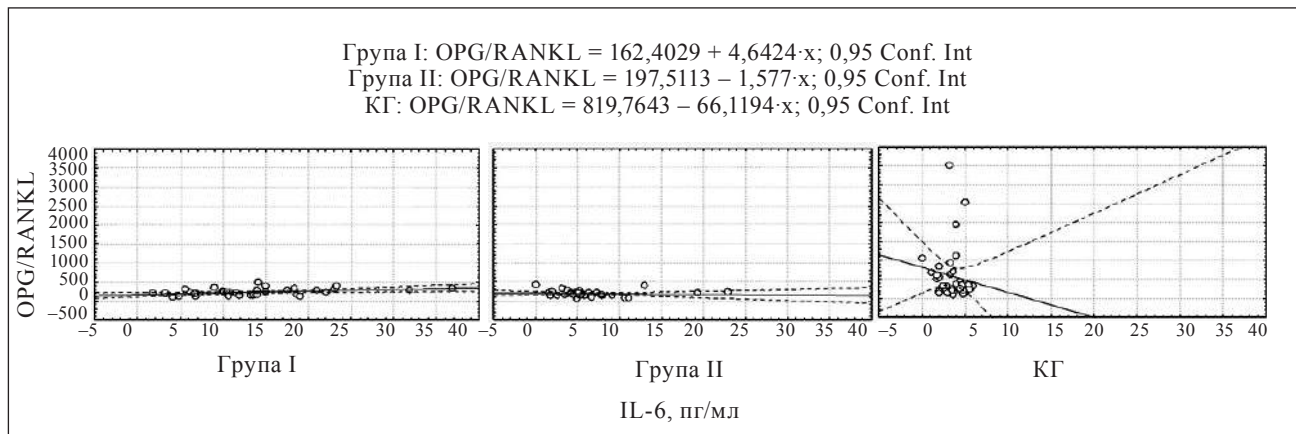


Рис. 8. Взаємозв'язки між рівнями IL-6 і OPG/RANKL сироватки крові пацієнтів похилого та старечого віку із ППВСК та осіб КГ

більшу збалансованість процесів резорбції і відновлення ушкодженої кістки.

У цьому випадку мова може йти не лише про активацію процесів остеобластичного утворення кістки, в яких бере участь TGF- β 1, а й про синхронну активацію регуляторного шляху RANK/RANKL/OPG, який пригнічує активність остеокластів і, відповідно, забезпечує зсув ремо-

делювання кістки в бік консолідації імплантата. Відсутність значущих кореляцій у КГ і II групі можна трактувати як недостатню активацію процесів ремоделювання кістки в умовах травми, що може призводити до триваліших термінів загоєння.

При цьому в КГ встановлено середньої сили зворотну кореляцію між IL-6 і OPG ($r = -0,62$;

$p = 0,000$), у I групі — прямі зв'язки середньої сили між IL-6 і OPG ($r = 0,67$; $p = 0,000$) (рис. 6), IL-6 і RANKL ($r = 0,53$; $p = 0,001$) (рис. 7), IL-6 і OPG/RANKL ($r = 0,39$; $p = 0,016$) (рис. 8). У II групі значущих кореляцій цих показників не констатовано. Зворотна кореляція між IL-6 і OPG у КГ імовірно була пов'язана з тим, що збільшення рівня IL-6 унаслідок змін міжклітинної сигналізації в умовах старіння і розвитку хронічного запального фону є чинником активації процесу резорбції в кістці, який реалізується шляхом зниження рівня OPG. У результаті такого взаємозв'язку через інші регуляторні шляхи може відбуватися компенсаторне зростання рівня OPG, характерне для осіб похилого та старечого віку [11]. При цьому в I групі встановлено зміну напрямку взаємозв'язку (зі зворотного на прямий) порівняно з КГ між IL-6 і OPG та взаємозв'язок між IL-6 і RANKL.

Зважаючи на зазначене, можна стверджувати, що на цьому етапі проявлялася як прозапальна дія IL-6, так і його участь в адаптивному ремоделюванні.

Разом із тим позитивна кореляція між IL-6 і співвідношенням OPG/RANKL свідчить, що IL-6 активував процеси і резорбції, і синтезу, проте превалював його вплив на активацію остеосинтезу. У хворих II групи таких закономірностей не спостерігали, що свідчить про значні порушення у них скоординованості репаративних процесів.

Отримані результати підтверджують відоме положення про те, що після ендпротезування великих суглобів активуються процеси резорбції та кісткоутворення. У пацієнтів з менш успішним результатом лікування значно посилюються вихідні метаболічні порушення в кістковій тканині, які полягають у відносному переважанні процесу резорбції кісткової тканини над кісткоутворенням. Ці зміни характеризуються формуванням дисфункції сигнальних шляхів, наростанням дезорганізації синтезу регуляторних сигнальних молекул, що може свідчити про порушення загальної схеми регуляції сполучної тканини на системному рівні та в кінцевому результаті визначати вихід процесу за межі адаптаційних можливостей організму.

Висновки

Загалом прогноз результатів лікування пацієнтів із ППВСК визначається характером адаптаційної реакції на травму й імплантат, синхронністю механізму стресового ремоделювання

кістки. При цьому менш сприятливий прогноз після ендпротезування асоціюється з посиленням початкових метаболічних порушень у кістковій тканині внаслідок вираженої цитокінопосередкової дисфункції регуляторних шляхів.

Встановлено, що цитокіновий дисбаланс може бути використаний як тригер порушень кісткового ремоделювання та процесів, що забезпечують функціонування інших систем організму, через що може відбуватися погіршення перебігу супутніх захворювань.

Визначення маркерів кісткового метаболізму слід розглядати як інформативний критерій оцінювання перебігу репаративного остеогенезу для виявлення початкових етапів його порушення, що дає змогу провести корекцію та розробити індивідуальну тактику лікування пацієнта з урахуванням особливостей кісткового обміну.

Доведено зменшення в сироватці крові рівня OPG як маркера прогнозування ризику несприятливого результату хірургічного лікування через сприяння розвитку запалення й зрив компенсаторних механізмів унаслідок зниження адаптаційних резервів (установлене значуще зниження рівня OPG порівняно з КГ у хворих II групи).

Підвищений вміст сироваткового TGF- β 1 може бути використаний як прогнозний критерій сприятливого результату хірургічного втручання через формування адекватної реакції кістки у відповідь на ушкодження, спрямованої на активацію процесу остеорепарації (констатовано суттєво вищі рівні TGF- β 1 у хворих I групи порівняно з II).

Зниження рівнів сироваткового OPG й IL-6 можна розглянути як маркери прогнозування розвитку несприятливого результату лікування через зменшення адренокортикальної чутливості до хірургічного стресу, що є характерним для пацієнтів похилого та старечого віку на фоні підвищення базового рівня кортизолу (встановлено значущо нижчі рівні IL-6 та зниження рівня сироваткового OPG у хворих II групи як прояв зміни характеру адаптивної відповіді внаслідок порушення його регулювальної ролі в каскаді загоєння переломів порівняно з I групою). Зазначені особливості підтверджують недостатню відповідь імунорегуляторних механізмів на ушкодження та вказують на порушення динаміки процесу стресового адаптивного ремоделювання у вигляді запізнення етапу регулювання внутрішньомембранозного й ендохондрального костеніння у хворих II групи.

Маркером прогнозування розвитку сприятливих результатів хірургічного втручання визначено наявність кореляції між рівнями OPG і RANKL, що, імовірно, підтверджується сильним прямим зв'язком між ними ($r = 0,88$; $p = 0,000$) в осіб I групи та вказує на більшу скоординованість у них процесу ремоделювання кістки за регуляторним шляхом активації остеокластів. Доведено недостатню активацію процесу ремоделювання та, відповідно, процесів остеointegraції й приживлення імплантата в пацієнтів II групи (зворотна кореляція середньої сили та високого ступеня значущості між рівнем RANKL і співвідношенням OPG/RANKL ($r = -0,53$; $p = 0,0007$)).

Показано, що наявність взаємозв'язку між TGF- β 1 і OPG/RANKL є маркером прогнозування кращих результатів хірургічного лікування (зафіксований сильний прямий зв'язок ($r = 0,66$; $p = 0,000$) у хворих I групи, що свідчить про наявність більшої збалансованості процесів резорбції та відновлення пошкодженої кістки). Установлено, що відсутність значущих кореляцій між TGF- β 1 і OPG/RANKL у II групі доводить недостатню активацію процесів ремоделювання кістки в умовах травми, що призводить до триваліших термінів загоєння.

Зафіксовані вірогідні маркерні прояви прогнозування сприятливих результатів лікування наявності взаємозв'язку між IL-6 і RANKL (у I групі виявлено прямий зв'язок середньої сили ($r = 0,53$; $p = 0,001$)), що вказує на активацію резорбтивних і синтетичних процесів. Відсутність вказаної кореляції у хворих II групи встановлює значні порушення у них скоординованості репаративних процесів, що дає змогу констатувати ризик розвитку в них несприятливого результату хірургічного лікування.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Медико-соціальні наслідки переломів проксимального відділу стегнової кістки в осіб похилого та старечого віку (огляд літератури) // В. О. Бабалян, Т. С. Гурбанова, Д. В. Черепов [та ін.] // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2017. — № 2. — С. 130–134. — DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720172130-134>.
2. One-year outcomes for proximal femoral fractures: Post-hospital analysis of mortality and care levels based on health insurance data / C. M. Muller-Mai, U. S. Schulze Raestrup, T. Kostuj [et al.] // *Unfallchirurg*. — 2015 — Vol. 118 (9). — P. 780–794. — DOI: 10.1007/s00113-013-2534-7.
3. The management of hip fractures in adults: The National Clinical Guideline Centre. — London: Royal College of Physicians, 2011. — 672 p.
4. Epidemiology of hip fractures in two regions of Ukraine / V. V. Povoroznyuk, N. V. Grygorieva, J. A. Kanis [et al.] // *Journal of Osteoporosis*. — 2018. — Vol. 2018. — Article ID: 7182873. — DOI: 10.1155/2018/7182873.
5. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project / M. Katsoulis, V. Benetou, T. Karapetyan [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. — 2017. — Vol. 281 (3). — P. 300–310. — DOI: 10.1111/joim.12586.
6. Анализ оперативного лечения лиц пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости методом наkostного остеосинтеза пластиной / А. В. Кальченко, В. О. Бабалян, О. М. Хвсюк [и др.] // *Травма*. — 2017. — Т. 18, № 3. — С. 80–85. — DOI: 10.22141/1608-1706.3.18.2017.105365.
7. Comparison of arthroplasty vs. osteosynthesis for displaced femoral neck fractures: a meta-analysis / F. J. Tseng, W. T. Chia, R. Y. Pan [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2017. — Vol. 12 (1). — Article ID: 131. — DOI: 10.1186/s13018-017-0629-5.
8. Features cytokine profile in patients with pathological processes in obstructivnyimi pancreatoduodenal area in terms of reactions of functional system for damage connective tissue / S. B. Pavlov, G. B. Pavlova, A. N. Veligotsky, W. Zukow // *Journal of Education, Health and Sport*. — 2016. — Vol. 6 (7). — P. 610–629. — DOI: 10.5281/zenodo.60045.
9. Порушення регуляторних механізмів ремоделювання кісткової тканини в умовах експериментальної хронічної хвороби нирок / С. Б. Павлов, М. В. Кумечко, О. Б. Літвінова [та ін.] // *Фізіологічний журнал*. — 2016. — Т. 62, № 3. — С. 54–59.
10. Coondoo A. The role of cytokines in the pathomechanism of cutaneous disorders / A. Coondoo // *Indian Journal of Dermatology*. — 2012. — Vol. 57 (2). — P. 90–96. — DOI: 10.4103/0019-5154.94272ю
11. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment of mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation / W. H. Harris // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. — 1969. — Vol. 51 (4). — P. 737–755.
12. Role of serum osteoprotegerin as a diagnostic indicator of primary osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women: An Indian perspective / A. Pandey, Y. A. Khan, S. S. Kushwaha [et al.] // *Malaysian Orthopaedic Journal*. — 2018. — Vol. 12 (1). — P. 31–35. — DOI: 10.5704/MOJ.1803.006.
13. Serum osteoprotegerin concentrations are decreased in women with the polycystic ovary syndrome / H. F. Escobar-Morreale, J. I. Botella-Carretero, M. A. Martinez-García [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. — 2008. — Vol. 159 (3). — P. 225–232. — DOI: 10.1530/EJE-08-0107ю
14. Role of osteoprotegerin and its ligands in vascular function / L. Rochette, A. Meloux, E. Rigal [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — Vol. 20 (3). — P. E705. — DOI: 10.3390/ijms20030705.
15. Weitzmann M. N. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis / M. N. Weitzmann // *Scientifica (Cairo)*. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID: 125705. — DOI: 10.1155/2013/125705.
16. Chen G. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation / G. Chen, C. Deng, Y. P. Li // *International Journal of Biological Sciences*. — 2012. — Vol. 8 (2). — P. 272–288. — DOI: 10.7150/ijbs.2929.
17. Regulation and role of connective tissue growth factor in AngII-induced myocardial fibrosis / N. L. Rosin, A. Falkenham, M. J. Sopol [et al.] // *The American Journal of Pathology*. — 2013. — Vol. 182 (3). — P. 714–726. — DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.014.
18. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) induces human osteoclast apoptosis by up-regulating / N. Houde, E. Chamoux,

- M. Bisson, S. Roux // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2009. — Vol. 284 (35). — P. 23397–23404. — DOI: 10.1074/jbc.M109.019372.
19. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor-beta (TGF-beta). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF-beta effects / K. Thirunavukkarasu, R. R. Miles, D. L. Halladay [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2001. — Vol. 276 (39). — P. 36241–36250. — DOI: 10.1074/jbc.M104319200.
 20. Костив Р. Е. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение / Р. Е. Костив, С. Г. Калиниченко, Н. Ю. Матвеева // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2017. — № 1. — P. 10–16. — DOI: 10/17238/PmJ1609-1175.2017.1.10-16.
 21. Delayed expression of circulating TGF- β 1 and BMP-2 levels in human nonunion long bone fracture healing / Y. Hara, M. Ghazizadeh, H. Shimizu [et al.] // *Journal of Nippon Medical School*. — 2017. — Vol. 84 (1). — P. 12–18. — DOI: 10.1272/jnms.84.12.
 22. Pacheco-Martelo V. Enzymes and cytokines disease in total hip arthroplasty: promoters of immune loosening / V. Pacheco-Martelo, S. Roldán-Vasco // *Revista de la Facultad de Medicina*. — 2018. — Vol. 66 (3). — P. 477–484. — DOI: 10.15446/revfacmed.v66n3.61525.
 23. Associations of trauma severity with mean platelet volume and levels of systemic inflammatory markers (IL1 β , IL6, TNF α , and CRP) / B. Alper, B. Erdogan, M. O. Erdogan [et al.] // *Mediators of Inflammation*. — 2016. — Vol. 2016. — Article ID: 9894716. — DOI: 10.1155/2016/9894716.
 24. Serum interleukin-6 response to elective total hip replacement surgery / M. A. Minetto, G. Oprandi, L. Saba [et al.] // *International Orthopaedics*. — 2006. — Vol. 30 (3). — P. 172–176. — DOI: 10.1007/s00264-006-0073-3.
 25. Beale E. Changes in serum cortisol with age in critically ill patients / E. Beale, J. Zhu, H. Belzberg // *Gerontology*. — 2002. — Vol. 48. — P. 84–92. — DOI: 10.1159/000048932.
 26. Violations of cell-molecular mechanisms of bone remodeling under influence of glucocorticoids / S. B. Pavlov, N. M. Babenko, M. V. Kumetchko, O. B. Litvinova // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. — 2018. — Vol. 9 (1). — P. 124–129. — DOI: 10.15421/021818.
 27. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis / Z. S. Ai-Aql, A. S. Alagl, D. T. Graves [et al.] // *Journal of Dental Research*. — 2008. — Vol. 87 (2). — P. 107–118. — DOI: 10.1177/154405910808700215.
 28. Distinct effects of IL-6 classic and trans-signaling in bone fracture healing / K. Prystaz, K. Kaiser, A. Kovtun [et al.] // *The American Journal of Pathology*. — 2018. — Vol. 188 (2). — P. 474–490. — DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.10.011.
 29. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing / T. J. Kon, T. Cho, M. Aizawa [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2001. — Vol. 16 (6). — P. 1004–1014. — DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.6.1004.
 30. Хвисьюк О. М. До питання про роль функціонального стану сполучної тканини в реалізації системної відповіді на пошкодження / О. М. Хвисьюк, С. Б. Павлов, Г. Б. Павлова // *Проблеми безперервної науки та освіти*. — 2016. — № 3. — С. 55–61.
 31. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling / T. Bellido // *Calcified Tissue International*. — 2014. — Vol. 94 (1). — P. 25–34. — DOI: 10.1007/s00223-013-9774-y.
 32. Osteocyte network: a negative regulatory system for bone mass augmented by the induction of RANKL in osteoblasts and SOST in osteocytes at unloading / T. Moriishi, R. Fukuyama, M. Ito [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (6). — P. 401–443. — DOI: 10.1371/journal.pone.0040143.
 33. Zhao R. Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective / R. Zhao // *International Journal of Medical Sciences*. — 2012. — Vol. 9 (9). — P. 825–832. — DOI: 10.7150/ijms.5180.
 34. Coondoo A. Cytokines in dermatology-A basic overview / A. Coondoo // *Indian Journal of Dermatology*. — 2011. — Vol. 56 (4). — P. 368–374. — DOI: 10.4103/0019-5154.84717.
 35. Van Griensven M. Cytokines as biomarkers in polytraumatized patients / M. van Griensven // *Unfallchirurg*. — 2014. — Vol. 117 (8). — P. 699–702. — DOI: 10.1007/s00113-013-2543-6.
 36. Wolf J. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system / J. Wolf, S. Rose-John, C. Garbers // *Cytokine*. — 2014. — Vol. 70 (1). — P. 11–20. — DOI: 10.1016/j.cyt.2014.05.024.
 37. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin / J. Mauer, B. Chaurasia, J. Goldau [et al.] // *Nature Immunology*. — 2014. — Vol. 15. — P. 423–430. — DOI: 10.1038/ni.2865.

Стаття надійшла до редакції 23.01.2020

IMMUNE FEATURES OF THE BONE REMODELLING AFTER THE HIP ARTHROPLASTY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH PROXIMAL FEMUR FRACTURES

V. O. Babalian, S. B. Pavlov, O. M. Khvisyuk

Kharkiv medical academy of postgraduate education. Ukraine

✉ Volodymyr Babalyan, PhD in Traumatology and Ortopaedics: babalyanvladimir@gmail.com

✉ Sergei Pavlov, Doctor of Biol. Sci.: psb@ua.fm

✉ Olexander Khvisyuk, MD, Prof. in Traumatology and Ortopaedics: office@med.edu.ua