

РОЛЬ КАТЕЛИЦЕДИНОВ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Л.А. Дмитриева¹, А.Н. Морозов², О.В. Сай¹, С.В. Мухомедзянова¹

¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, ул. Борцов Революции, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия

²Иркутский государственный медицинский университет, ул. Красного Восстания д. 2, г. Иркутск, 664003, Россия

Резюме. Актуальность. Снижение риска возникновения инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава как в ранний, так и в поздний послеоперационный период остаётся важной задачей. В настоящее время идёт поиск лабораторных маркеров развития инфекции в области оперативного вмешательства, обладающих высокой прогностической значимостью. Нарушение выработки кателицидинов LL37 может являться фактором, способствующим развитию инфекционно-воспалительных осложнений. **Цель:** оценить уровень концентрации кателицидина в динамике у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава и развитием послеоперационных инфекционных осложнений. **Объект и методы.** Всего было обследовано 49 человек, которых разделили на три группы: первая группа – 19 пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава с течением послеоперационного периода без особенностей, 2-я группа – 15 пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава: 6 человек – с развитием парапротезной инфекции в ранние сроки и 9 пациентов – с поздними глубокими осложнениями в сроки до 1 года. Третью группу (n = 15) составили клинически здоровые лица. Проведён анализ результатов лабораторного исследования кателицидинов LL37 в периферической крови и дренажной жидкости. **Результаты.** Выявлены определённые закономерности изменения уровня кателицидинов LL37 в зависимости от развития или отсутствия инфекционного осложнения у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава в послеоперационный период. Полученные данные позволили составить уравнение, решение которого, с высокой вероятностью, позволяет прогнозировать развитие инфекционных осложнений у пациентов с коксартрозом при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Ключевые слова: коксартроз, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, инфекционные осложнения, лабораторные показатели, кателицидины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Дмитриева Л.А., Морозов А.Н., Сай О.В., Мухомедзянова С.В. Роль кателицидинов в развитии инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(6). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.6.CLIN.2>

THE ROLE OF CATALICEDINS IN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN HIP REPLACEMENT

L.A. Dmitrieva¹, A.N. Morozov², O.V. Say¹, S.V. Mukhomedzyanova¹

¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, 664003, Russia

²Irkutsk State Medical University, Krasny Vosstaniya str., 2, Irkutsk, 664003, Russia

Abstract. Reducing the risk of infectious complications after hip replacement both in the early and late postoperative period remains an important task. Currently, there is a search for laboratory markers of infection development in the field of surgical intervention with high prognostic significance. Violation of the production of cathelicidins LL37 may be a factor contributing to the development of infectious and inflammatory complications. To investigate the concentration of cathelicidin in dynamics in patients with hip replacement and the development of postoperative infectious complications. **Object and methods.** A total of 49 people were examined, who were divided into three groups: the first group – 19 patients after hip replacement with no peculiarities during the postoperative period, the 2nd group – 15 patients after hip replacement: with the development of infection in the early stages (n = 6), and 9 patients with late deep complications within 1 year. The third group (n = 15) consisted of clinically healthy individuals. The results of a laboratory study of LL37 cathelicidins in peripheral blood and drainage fluid were analyzed. **Results.** As a result of the comparative analysis of the results obtained, certain patterns were revealed. Thus, the level of cathelicidin in blood serum and drainage fluid in the group of patients with infectious complications was significantly higher than in the group of patients without complications. Blood loss during surgery may be an additional factor contributing to the disruption of the production of antimicrobial peptides. Discriminant analysis revealed that the determination of the level of cathelicidin on the 10th day after surgery and its content in the drainage fluid suggests the development of a postoperative complication in the form of a paraprosthesis infection.

Key words: coxarthrosis, total hip replacement, infectious complications, laboratory parameters, cathelicidins

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Dmitrieva L.A., Morozov A.N., Say O.V., Mukhomedzyanova S.V. The role of cathelicidins in the development of infectious complications in hip replacement. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(6). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.6.CLIN.2>

Введение

Дегенеративно-дистрофические поражения крупных суставов занимают значительное место в структуре патологии костно-суставной системы. По данным литературы, отмечается рост числа оперативных вмешательств по эндопротезированию тазобедренного сустава, но, как и любое хирургическое вмешательство, не лишено осложнений [1, 2]. Инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава как в ранние, так и в поздние сроки занимает важное место среди осложнений [3]. Частота выявления парапротезной инфекции после первичного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) составляет 1–2 % [2]. Основным возбудителем, вызывающим инфекционные осложнения, в настоящее время остаётся золотистый стафилококк, способный формировать биопленку [4] на поверхности импланта, тем самым защищая микроорганизм от действия клеток иммунной системы. Развитие инфекционного процесса сопровождается тканевой реакцией и развитием воспаления. Одними из участников этого процесса являются антимикробные пептиды (АМП). Представителями АМП являются кателицидины (LL-37). Это многофункциональные пептиды, обладающие противомикробным свойством широкого спектра действия как против грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов, кроме того они участвуют в цитокиновом ответе и привлечении эффекторных клеток в очаг воспаления, способствуют заживлению ран путём стимуляции повторной эпителизации и ангиогенеза в повреждённых тканях [5]. LL-37 экспрессируется лейкоцитами, включая нейтрофилы, моноциты, тучные клетки, NK-, T- и B-клетки [6, 7]. Исходя из описанных механизмов действия АМП, можно говорить о том, что недостаточное или чрезмерное образование этих пептидов может негативно отразиться на послеоперационный период и быть дополнительным триггером, способствующим развитию инфекционно-воспалительных осложнений [8]. Исследование кателицидинов в крови и дренажной жидкости может способствовать разработке лабораторных тестов ранней диагностики и оценки риска развития инфекционного осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Цель: оценить уровень концентрации кателицидина в динамике у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава.

Объект и методы

В исследовании приняли участие 49 человек, из них 34 пациента, проходивших хирургическое лечение с диагнозом «идиопатический коксартроз 3 стадии» на базе ФГБНУ ИНЦХТ, и 15 человек – клинически здоровые лица. Диагноз устанавливался по данным анамнеза и клинико-инструментального обследования. Из общего числа обследованных лиц 44 % – женского пола, 56 % – мужского пола. Средний возраст составил $58,5 \pm 10,4$ года. В качестве материала для исследования использовали периферическую кровь и дренажную жидкость. Для определения кателицидина LL37 использовалась тест-система «ELISA Kit for Cathelicidin Antimicrobial Peptide (CAMP)» (Китай). Учёт результатов проводили с использованием мультиканального микропланшетного фотометра ELx808 (BioTek, США) при длине волны 450 нм. Обследование проводили трёхкратно: перед эндопротезированием тазобедренного сустава, на 2-е и 10-е сутки после [8].

Исследуемые были разделены на три группы: 1-я группа – 19 пациентов после ТЭТС с течением послеоперационного периода без особенностей, 2-я группа – 15 пациентов после ТЭТС: 6 пациентов – с развитием парапротезной инфекции в ранние сроки и 9 пациентов – с поздними глубокими осложнениями в сроки до 1 года; 3-ю группу (группа контроля) составили клинически здоровые лица – 15 человек.

По данным микробиологического исследования внутрисуставной и дренажной жидкости тазобедренного сустава у пациентов 2-й группы были выделены стафилококки (*Staphylococcus aureus*) – у 12 (80 %) пациентов, представитель семейства энтеробактерий (*Cedecaea*) – у 1 (6,7 %) пациента, стрептококк (*Streptococcus agalactiae*) – у 1 (6,7 %) пациента и ещё у 1 пациента имелась смешанная инфекция (*Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*). Статистическую обработку и анализ результатов проводили по общепринятым математическим алгоритмам с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовали как параметрические, так и непараметрические методы.

Результаты

Анализируя данные литературы, нами не найдена информация о содержании кателицидинов в крови и дренажной жидкости у пациентов после ТЭТС. Первым этапом стало определение уровня LL37 в крови у группы контроля. Средний уровень составил $5,32 \pm 1,6$ мкг/мл. Далее был определен уровень LL37 в крови и в дренажной жидкости у пациентов с ТЭТС на разных этапах (табл. 1).

Таблица 1. Уровень кателицидина в крови и дренажной жидкости в динамике у пациентов с ТЭТС в разные сроки

Table 1. The level of cathelicidin in the blood and drainage fluid over time in patients with hip replacement at different times

Уровень кателицидина	Группа контроля, n = 15	Без инфекционных осложнений, n = 19 (группа сравнения)	С инфекционными осложнениями, n = 15 (исследуемая группа)
В крови, мкг/мл			
до операции	$5,32 \pm 1,6$	$5,84 \pm 1,12$	$7,82 \pm 1,99$ (1*)
1-е сутки после операции	–	$5,75 \pm 1,19$	$6,83 \pm 2,42$ (1**)
перед выпиской	–	$4,43 \pm 1,8$	$7,64 \pm 1,88$ (1*)
В дренажной жидкости, мкг/мл	–	$3,2 \pm 2,92$	$7,66 \pm 3,46$ (1*)

Примечание: значимость различий между связанными переменными * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ тест Стьюдента.

При оценке уровня LL-37 установлено достоверное изменение показателей кателицидина в группе с инфекционными осложнениями на всех сроках. Антимикробные пептиды оказывают регуляторные эффекты на макрофаги и способствуют фагоцитозу при наличии микробной флоры в очаге воспаления [9]. По данным микробиологического исследования, у пациентов данной группы подтверждено наличие как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Оценивая результаты содержания кателицидина до операции и на 10-е сутки, в группе сравнения отмечено его снижение, достоверность $p = 0,023$ по t-критерию Стьюдента (рис. 1). Можно предположить, что развитие такой реакции связано с ответом организма на воздействие

агрессивных факторов (хирургическое вмешательство, кровопотеря, действие анестетиков).

В исследуемой группе достоверное изменение концентрации кателицидина до операции и перед выпиской не отмечено. При более тщательном анализе данных выявлено, что у пациентов с развитием инфекционных осложнений в ранний послеоперационный период ($n = 6$) концентрация достигала 9 мкг/мл и более. А у пациентов с развитием инфекционных осложнений в поздний период до 1 года ($n = 9$) уровень LL37 достигал 11 мкг/мл.

Достоверное увеличение уровня кателицидина в дренажной жидкости также отмечалось у пациентов в группе с инфекционными осложнениями (рис. 2).

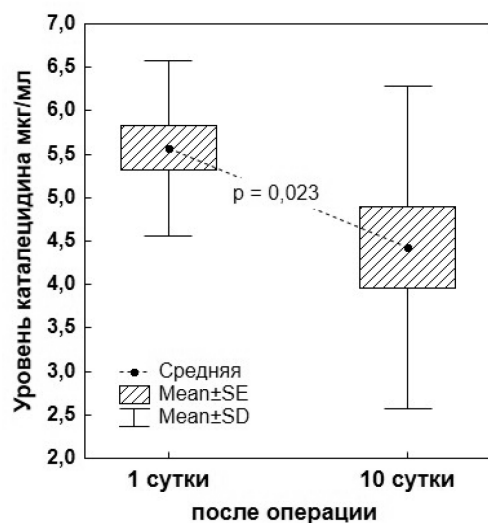


Рисунок 1. Изменение уровня кателицидина в крови у пациентов группы сравнения в исходном состоянии и на 10-е сутки после операции

Figure 1. Changes in the level of cathelicidin in the blood of patients in the comparison group at baseline and on the 10th day after surgery

Проведённый дискриминантный анализ выявил, что наиболее коррелирующими между собой данными являются уровень кателицидина на 10-е сутки в крови и в дренажной жидкости. Полученные коэффициенты были использованы для составления уравнения. Использование данного равенства позволяет при его решении с большой вероятностью предположить развитие у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава инфекционных осложнений в ранние сроки:

$$K = 3,44 - 0,407X - 0,208Y,$$

где X – содержание кателицидина в сыворотке крови на 10-е сутки;

Y – содержание кателицидина в дренажной жидкости.

Используя полученные данные мы провели канонический анализ (рис. 3). Пациенты, у которых отрицательные значения и до +0,5 входят в группу с инфекционными осложнениями. Положительные канонические значения соответствуют группе сравнения.

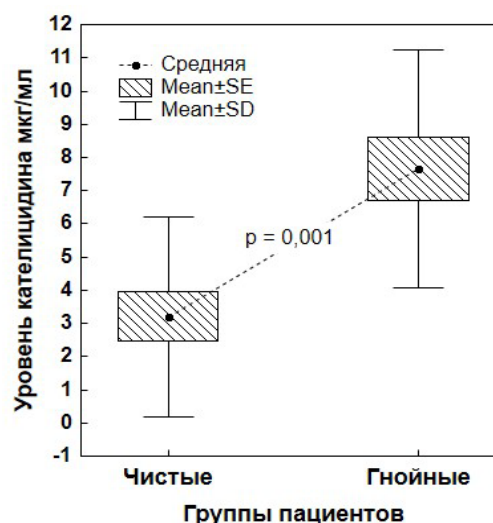


Рисунок 2. Уровень кателицидина в группах с определением достоверности по t-критерию Стьюдента

Figure 2. Cathelicidin levels in groups with significance determined by Student's t-test

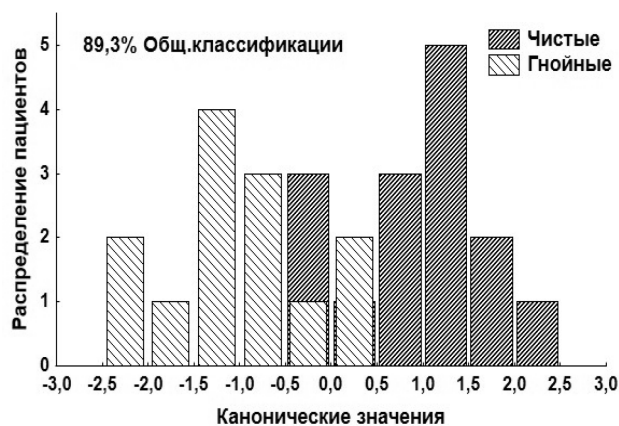


Рисунок 3. Диаграмма распределения пациентов исследуемых групп

Figure 3. Diagram of the distribution of patients in the study groups

Заключение

Оценён уровень кателицидина в крови у клинически здоровых лиц. Полученные данные подтверждают, что уровень кателицидина увеличивается при развитии инфекционного осложнения. Отмечается увеличение концентрации не только в крови, но и в дренажной жидкости. Определение концентрации LL-37 можно использовать с диагностической целью как биомаркер воспалительного процесса. Также были выявлены сроки определения кате-

лелидина в крови и в дренажной жидкости с целью выявления риска развития инфекционных осложнений у пациентов с коксартрозом при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Таким показателем явился уровень кателицидина, определяемый на 10-е сутки после операции. Полученные коэффициенты позволили составить уравнение для прогнозирования развития в ранние сроки инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Литература [References]

- 1 Середа А. П., Кочиш А.А., Черный А.А., Антипов А.П., Алиев А.Г., Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Божкова С.А., Шубняков И.И., Тихилов Р.М. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021; 3: 84-92. [Sereda A.P., Kochish A.A., Chernyi A.A., Antipov A.P., Aliev A.G., Weber E.V., Vorontsova T.N., Bozhkova S.A., Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M. Epidemiology of hip and knee replacement and periprosthetic infection in the Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021; 3: 84-92. (In Russ)].
- 2 Мясоедов А.А., Торопов С.С., Березин Г.В., Карелкин В.В., Тотоев З.А., Шубняков И.И., Тихилов Р.М. Факторы риска развития перипротезной инфекции после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2020; 26 (1): 40-47. [Myasoedov A.A., Toropov S.S., Berezin G.V., Karelkin V.V., Totoev Z.A., Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M. Risk factors for the development of periprosthetic infection after primary hip replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020; 26 (1): 40-47. (In Russ)].
- 3 Мамонова И.А., Бабушкина И.В., Пучиньян Д.М. Этиологическая роль возбудителей инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов. *Фундаментальные исследования*. 2015; 8(1):19-23. [Mamonova I.A., Babushkina I.V., Puchinyan D.M. Etiological role of pathogens of infectious complications after arthroplasty of large joints. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 8(1):19-23. (In Russ)].
- 4 Тихомиров Д.А., Шчеколова Н.Б. Опыт лечения инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава. *Клинические исследования*. 2016; 23(4):28-32. [Tikhomirov D.A., Shchekolova N.B. Experience in the treatment of infectious complications after primary hip arthroplasty. *Klinicheskie issledovaniya*. 2016; 23(4):28-32. (In Russ)].
- 5 Nguyen HLT, Trujillo-Paez JV, Umehara Y, Yue H, Peng G, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Song P, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Niyonsaba F. Role of Antimicrobial Peptides in Skin Barrier Repair in Individuals with Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 14;21(20):7607. <https://doi.org/10.3390/ijms21207607>. PMID: 33066696; PMCID: PMC7589391.
- 6 Коновалова М.В., Зубарева А.А., Луценко Г.В., Свищевская Е.В. Антимикробные пептиды в норме и при патологиях. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2018; 54(3):236-243. [Konovalova M.V., Zubareva A.A., Lutsenko G.V., Svirshchevskaya E.V. Antimicrobial peptides are normal and in pathologies. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2018; 54(3):236-243. (In Russ)].
- 7 Nagaoka I, Tamura H, Reich J. Therapeutic Potential of Cathelicidin Peptide LL-37, an Antimicrobial Agent, in a Murine Sepsis Model. Nagaoka I, Tamura H, Reich J. Therapeutic Potential of Cathelicidin Peptide LL-37, an Antimicrobial Agent, in a Murine Sepsis Model. <https://doi.org/10.3390/ijms21175973>. PMID: 32825174; PMCID: PMC7503894.
- 8 Морозов А.Н. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. ВКР. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 2020. [Morozov A. N. The role of endogenous antimicrobial peptides in the development of infectious complications during hip replacement. VKR. FGBOU VO IGMU Minzdrava Rossii. 2020. (In Russ)].
- 9 Coorens M, Schneider VAF, de Groot AM, van Dijk A, Meijerink M, Wells JM, Scheenstra MR, Veldhuizen EJA, Haagsman HP. Cathelicidins Inhibit Escherichia coli -Induced TLR2 and TLR4 Activation in a Viability-Dependent Manner. *J Immunol*. 2017 Aug 15;199(4):1418-1428. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1602164>. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28710255; PMCID: PMC5544931.

Авторская справка

Дмитриева Людмила Аркадьевна

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Иркутский научный центр хирургии и травматологии.
ORCID 0000-0001-6725-3377; viclud2009@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции исследования.

Морозов Алексей Николаевич

Студент 6 курса факультета медицинской биохимии, Иркутский государственный медицинский университет.
Вклад автора:

Сай Олеся Владимировна

Младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, врач клинической лабораторной диагностики, Иркутский научный центр хирургии и травматологии.
ORCID 0000-0002-5069-7497; OlesyaVS@ya.ru
Вклад автора: анализ литературы, подготовка данных.

Мухомедзянова Светлана Васильевна

Младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, врач клинической лабораторной диагностики, Иркутский научный центр хирургии и травматологии.
ORCID 0000-0003-1664-0523
Вклад автора: подготовка выводов, заключения.

Author's reference

Ludmila A. Dmitrieva

Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology.
ORCID 0000-0001-6725-3377; viclud2009@mail.ru
Author's contribution: development of the research concept

Alexey N. Morozov

6th year student of the Faculty of Medical Biochemistry, Irkutsk State Medical University.
Author's contribution:

Olesya V. Say

Junior researcher of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology.
ORCID 0000-0002-5069-7497; OlesyaVS@ya.ru
Author's contribution: literature analysis, data preparation.

Svetlana V. Mukhomedzyanova

Junior researcher of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology.
ORCID 0000-0003-1664-0523
Author's contribution: preparation of conclusions, conclusions.