

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ им. Р. Р. ВРЕДЕНА



Основан  
в 1993 году

# Травматология и ортопедия России

2-2003

Главный редактор  
Н.В.Корнилов

Санкт-Петербург  
МОРСАР АВ, 2003

Научная библиотека  
Ленинградского  
научно-исследовательского  
института  
Травматологии и Ортопедии

# **Хронобиологические характеристики структуры исследования белка и белковых фракций в сыворотке крови пациентов с первичным и ревизионным эндопротезированием тазобедренного сустава**

**А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, В. А. Неверов,  
С. А. Ягодзинский**

ГУ Российский научно-исследовательский институт  
травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ,  
директор — з.д.н. РФ, чл.-кор. РАМН,  
д.м.н. профессор Н. В. Корнилов;  
Санкт-Петербургская медицинская академии последипломного обучения,  
ректор — д.м.н. профессор Н. А. Беляков  
*Санкт-Петербург*

Хирургическая травма вызывает активацию белково-синтетических и катаболических процессов. Преобладание последних в послеоперационном периоде, как отмечает И. Теодореску—Экзарку [7], есть обязательный элемент реакции организма на хирургическую аг-

рессию. Эндопротезирование тазобедренного сустава принадлежит к числу тяжелых оперативных вмешательств и сопровождается высокой кровопотерей. При первичном тотальном эндопротезировании ее средняя величина составляет 856 мл [3], а при ревизионном —

1197 мл [5]. Кровопотеря характеризуется потерей не только форменных элементов крови, но и ее белкового компонента. Поэтому в послеоперационных изменениях величин общего белка и белковых фракций необходимо выделять две составляющие: первая связана с кровопотерей, вторая — с реакцией организма на операционную травму.

Спустя 70 мин после кровопотери наблюдается прогрессирующее снижение уровня общего белка, при этом процентное соотношение белковых фракций не меняется [4]. В последующем происходит нарастание уровня  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -фракций, связанное, в первую очередь, с синтезом белков «острой фазы» и ингибиторов протеаз, а затем —  $\gamma$ -глобулиновой фракции, свидетельствующее об активации иммунологических процессов.

В сыворотке крови циркулируют сотни различных белков, однако уровень общего белка определяется концентрациями альбумина и основных белков глобулиновых фракций:  $\alpha_1$ - ( $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_1$ -кислый гликопротеид),  $\alpha_2$ - (гаптоглобин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, церулоплазмин),  $\beta$ - (C'3 компонент комплемента, трансферрин, гемопексин) и  $\gamma$ -фракции (иммуноглобулины JgM, JgG, JgA). Оценка этих показателей часто используется для контроля за течением послеоперационного процесса, так как изменение уровня  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -фракций отражает реакцию организма на начальном этапе неспецифического ответа, а уровень  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракций — напряженность иммунологических процессов [1, 2, 10].

До настоящего времени нет общепринятых патогенетически обоснованных сроков назначения этих исследований в послеоперационном периоде. Здесь многое зависит от клинического опыта врача, его знания особенностей адаптационной реакции организма на операционную травму и ее клинических проявлений у пациента. При отсутствии отклонений в течение восстановительного процесса назначение лабораторного обследования можно рассматривать как проявление врачебной настороженности. Следовательно, особенности структуры комплексного обследования параметров белкового обмена по своей сути (при гладком течении послеоперационного периода) есть отражение динамики настороженности врача. Исходя из этой гипотезы, нами была изучена структура обследования параметров белкового обмена у пациентов с первичным и ревизионным эндопротезированием тазобедренного сустава.

## Материал и методы

У 1474 пациентов с первичным тотальным (964) и ревизионным (510) эндопротезированием тазобедренного сустава проведено 3890 определений общего белка в сыворотке крови, 871 исследование альбумина и 532 — белковых фракций. Первичное вмешательство произведено 660 женщинам (1715, 552 и 215 исследований соответственно) и 304 мужчинам (760, 195 и 96), а ревизионное — 323 (891, 78 и 127 соответственно) и 187 (524, 46 и 94 соответственно).

Для ретроспективного анализа были отобраны истории болезни пациентов, не имевших отклонений от обычного течения послеоперационного процесса и без тяжелой соматической патологии (эндокринной, сер-

дечно-сосудистой и т. д.). Определяли структуру исследований параметров белкового обмена в зависимости от пола и типа операции в течение месяца после нее, учитывая при этом дооперационное обследование. Основная масса больных выписывалась на 14-е сутки. Более длительное пребывание в стационаре остальных пациентов не связано с осложнениями, причинами являлись парамедицинские моменты.

Все результаты исследований группировали в зависимости от срока, прошедшего с момента операции, с разницей в один день. При статистической обработке данных использовали метод  $\chi^2$ . Для построения математических статистических моделей результаты аппроксимировали сглаживающим полиномиальным сплайном четвертого порядка (уровень значимости модели  $P < 0,05$ ). Для получения хронобиологических характеристик вычитали тренд и рассматривали только колебательную составляющую.

## Результаты и их обсуждение

Установлены три варианта исследований белкового обмена:

- определение только общего белка,
- общего белка и альбумина,
- общего белка и белковых фракций.

Исходя из клинической информативности получаемых результатов, их можно рассматривать как три уровня детализации исследований: наименее информативный, промежуточный и детализированный.

Как видно из таблицы 1, при первичном эндопротезировании мужчинам достоверно чаще, чем женщинам, проводится оценка только общего белка и реже — общего белка совместно с альбумином ( $P < 0,05$ ), то есть женщинам преимущественно назначаются исследования промежуточного уровня. При ревизионном вмешательстве такие различия отсутствуют. Однако при последнем типе операции и мужчинам, и женщинам выполняется значимо больше исследований только общего белка, чем при первичном, а общего белка и альбумина — меньше ( $P < 0,05$ ). Кроме этого, при ревизионном эндопротезировании мужчинам значимо чаще определяют белковые фракции, чем при первичном ( $P < 0,05$ ). Следовательно, можно говорить, что настороженность врачей при обследовании пациентов, подвергшихся этому вмешательству выше, причем контроль за динамикой у мужчин более детализирован, что вполне обоснованно, т. к. пациенты мужского пола хуже переносят экстремальное воздействие. Женщины обладают большей резистентностью к различным агрессиям, и интенсивность катаболической ответной реакции у них ниже [7]. Согласно данным литературы при вмешательствах на тазобедренном суставе это проявляется в различиях содержания пролактина во время операции, а также пролактина и кортизола в послеоперационном периоде. У мужчин в отличие от женщин агонисты опиатов вызывают снижение содержания последнего гормона, что, по мнению авторов, характеризует влияние пола на возможность снижения уровня стресса в ответ на экстремальное воздействие [16]. Женщинам, перенесшим аналогичную агрессию, требуются меньшие объемы переливаемой крови по сравнению с мужчинами [15] при более низкой послеоперационной летальности [18].

Таблица 1

**Доля различных вариантов исследований общего белка и белковых фракций  
в зависимости от типа операций и пола**

Определяемые показатели	Первичное эндопротезирование				Ревизионное эндопротезирование			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Общий белок	<u>496*</u>	63,0	<u>948*</u>	55,3	<u>384</u>	73,2	<u>686</u>	77,0
Общий белок, альбумин	<u>195*</u>	24,8	<u>552*</u>	32,2	<u>46</u>	8,9	<u>78</u>	8,8
Общий белок, белковые фракции	<u>96</u>	12,2	215	12,5	<u>94</u>	17,9	127	14,2
Итого	787	100	1715	100	524	100	891	100

Примечание: подчеркнуты статистически значимые различия ( $P < 0,05$ ) у мужчин между исследованием одноименных показателей при тотальном и ревизионном эндопротезировании; \* — обозначены статистически значимые различия ( $P < 0,05$ ) одноименных показателей при однотипной операции в зависимости от пола.

Более частое проведение исследований при ревизионном эндопротезировании по сравнению с первичным обусловлено большей травматичностью, продолжительностью операции, высокой кровопотерей и, как следствие, повышенной вероятностью возникновения осложнений [6, 11].

Структура каждого варианта исследований представлена на рисунке 1, показывающем существенные различия доли исследований в зависимости от срока, прошедшего с момента операции. Из приведенных на нем графиков можно видеть, что структура характеризуется волнообразными изменениями количества исследований. Например, на 15-е сутки оценка общего белка у женщин после первичного эндопротезирования производилась достоверно чаще, чем на 16-е сутки ( $P < 0,05$ ). В связи с тем, что резко выраженные трендовые изменения (см. рис. 1) нивелируют колебательные характеристики, для определения последних из исходных данных был удален тренд и получены колебательные составляющие (рис. 2).

При анализе тренда и колебательных составляющих обращает на себя внимание следующее:

- величина тренда в первые 5–6 суток снижается резко, а затем плавно;
- в течение первых 6 суток установлен максимальный размах колебаний доли исследований;
- при определении общего белка выраженные колебания доли исследований наблюдаются только у мужчин при ревизионном вмешательстве, в остальных случаях кривые имеют сглаженный характер с незна-

чительными отклонениями в сторону максимума и минимума;

— при одновременном определении общего белка и альбумина или общего белка и белковых фракций во всех группах, кроме мужчин с ревизионным эндопротезированием, выявляются четко выраженные колебания доли исследований на протяжении всего срока наблюдения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что однотипные критерии при назначении исследований общего белка большинство врачей использует только в течение первой недели. В остальное время критерии различны, и поэтому кривые имеют сглаженный характер с незначительными отклонениями в сторону максимума и минимума. В тех группах, где выявлены колебания удельного веса исследований, можно говорить, что сроки максимумов наиболее информативны с точки зрения хирургов, а сроки минимумов — наименее.

Как видно из таблицы 2, в подавляющем большинстве групп максимальное количество исследований приходится на первые сутки после операции (при первичном вмешательстве минимум — на третьи), а минимальные — на день операции. Для большей наглядности было проведено графическое сопоставление кривых в зависимости от типа оперативного вмешательства и пола (рис. 3, 4).

Результаты этого сопоставления позволяют заключить, что при оценке общего белка и белковых фракций отсутствуют общепринятые представления

Таблица 2

**Сроки (сутки после операции) максимумов и минимумов колебаний доли исследований  
в общей структуре оценки белкового обмена у пациентов после первичного и ревизионного вмешательства**

Определяемые показатели	Пол	Эндопротезирование			
		первичное		ревизионное	
		максимумы	минимумы	максимумы	минимумы
Общий белок	М	1	0, 3, 5, 11	1, 5, 12	0, 7
	Ж	1	0, 3	1	0, 3
Общий белок и альбумин	М	2, 4, 8, 14	0, 3, 6, 10, 17	1	0, 4
	Ж	2, 5, 9, 13, 16, 20, 27	0, 1, 3, 7, 10, 15, 18, 24	4, 9, 23	0, 7, 14
Общий белок и белковые фракции	М	2, 14	1, 8, 18	8, 19, 25	0, 1, 12, 23
	Ж	1, 5, 9, 15, 20, 25	0, 3, 7, 12, 17, 22, 28	2, 8, 19	0, 7, 12

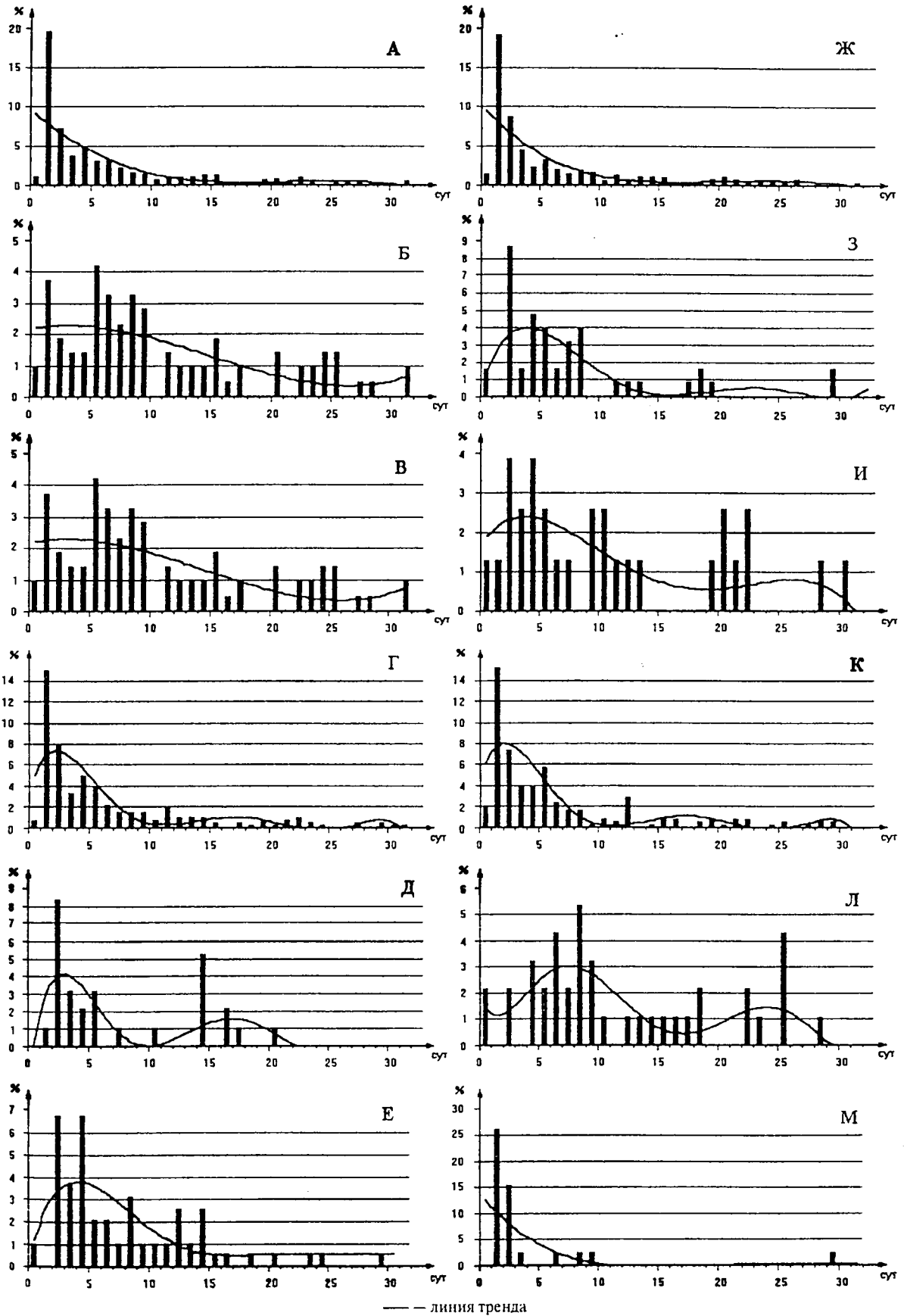


Рис. 1. Структура и трендовая характеристика назначения анализов в течение месяца после первичного тотального и ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в зависимости от пола.

По вертикальной оси — доля исследований, по горизонтальной оси — срок после операции.

На графиках: А, Б, В, Ж, З, И — женщины; Г, Д, Е, К, Л, М — мужчины; А, Б, В, Г, Д, Е — первичное вмешательство; Ж, З, И, К, Л, М — ревизионное вмешательство; А, Г, Ж, К — общий белок; Б, Д, З, Л — общий белок и белковые фракции; В, Е, И, М — общий белок и альбумин.

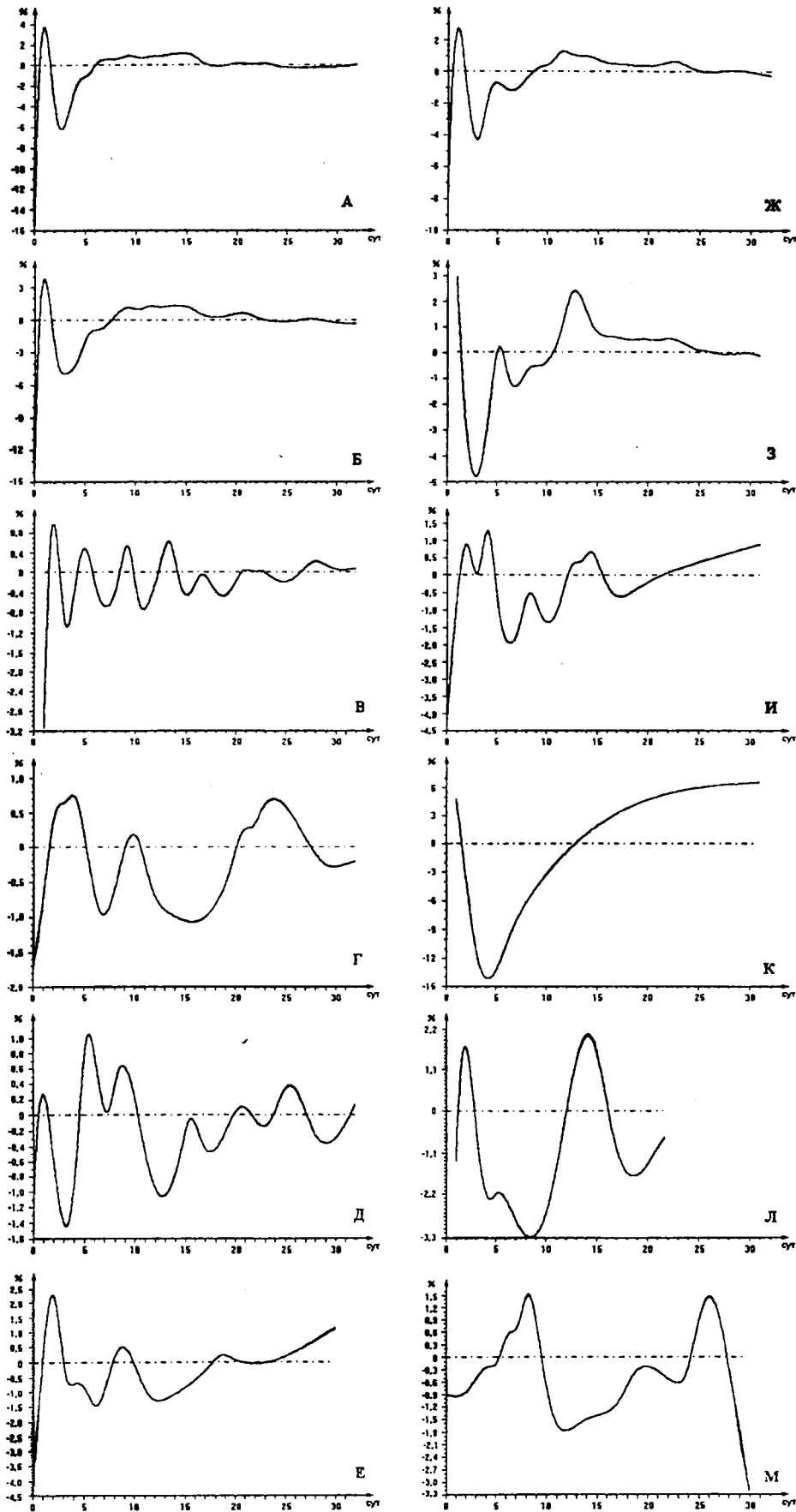


Рис. 2. Колебательные составляющие изменения доли исследований в течение месяца с момента операции.

По вертикальной оси — доля исследований, по горизонтальной оси — срок после операции.

На графиках: А, Б, В, Г, Д, Е — женщины; Ж, З, И, К, Л, М — мужчины; А, В, Д, Ж, И, Л, — первичное вмешательство; Б, Г, Е, З, К, М — ревизионное вмешательство; А, Б, Ж, З — общий белок; В, Г, З, И — общий белок и альбумин; Д, Е, К, Л — общий белок и белковые фракции.

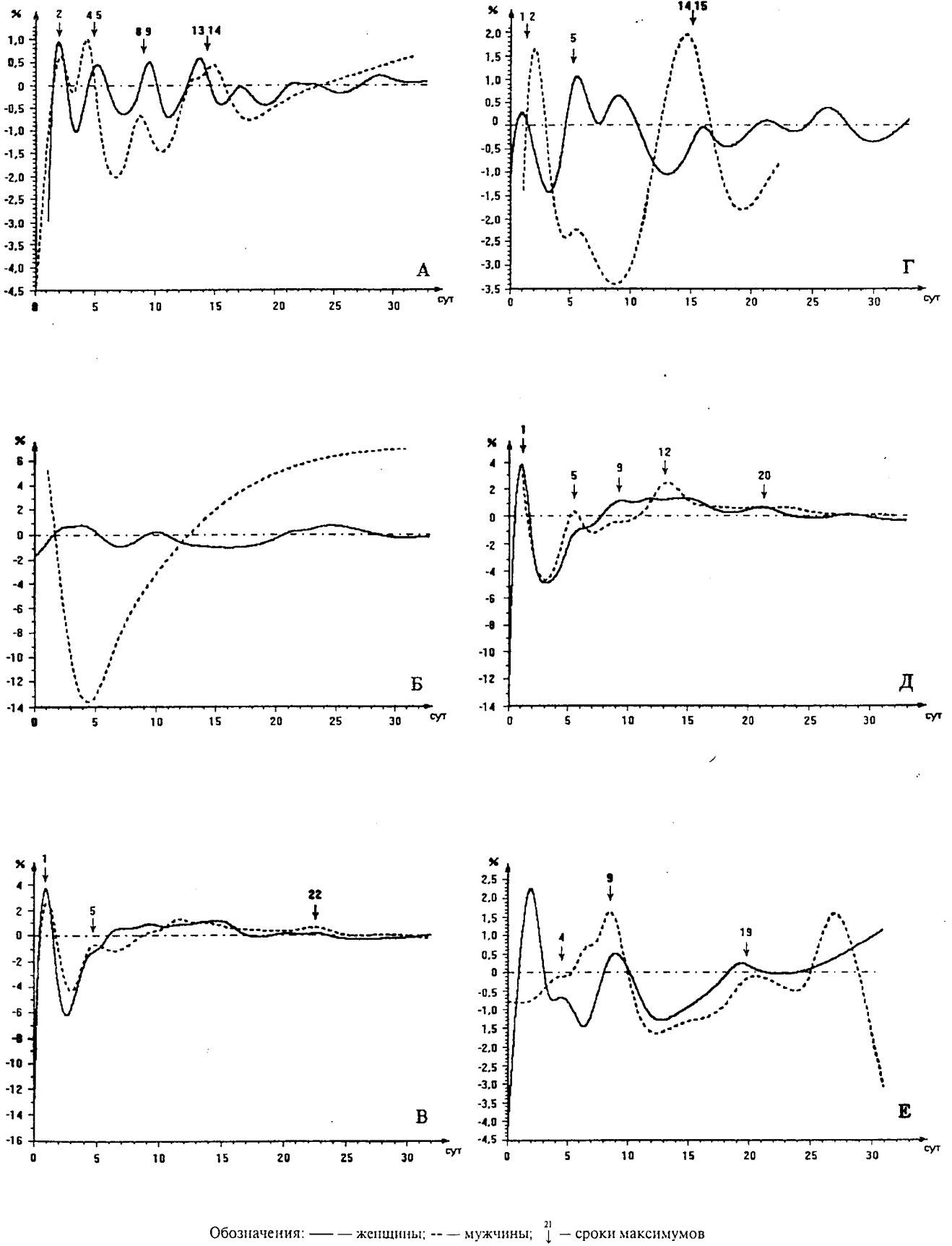


Рис. 3. Колебательные составляющие структуры послеоперационного исследования общего белка и белковых фракций в сыворотке крови у мужчин и женщин.  
 По вертикальной оси — доля исследований, по горизонтальной оси — срок с момента операции.  
 На графиках: А, В, Г — первичное вмешательство; Б, Д, Е — ревизионное вмешательство; А, Б — определение общего белка и альбумина; В, Д — определение общего белка; Г, Е — определение белка и белковых фракций.

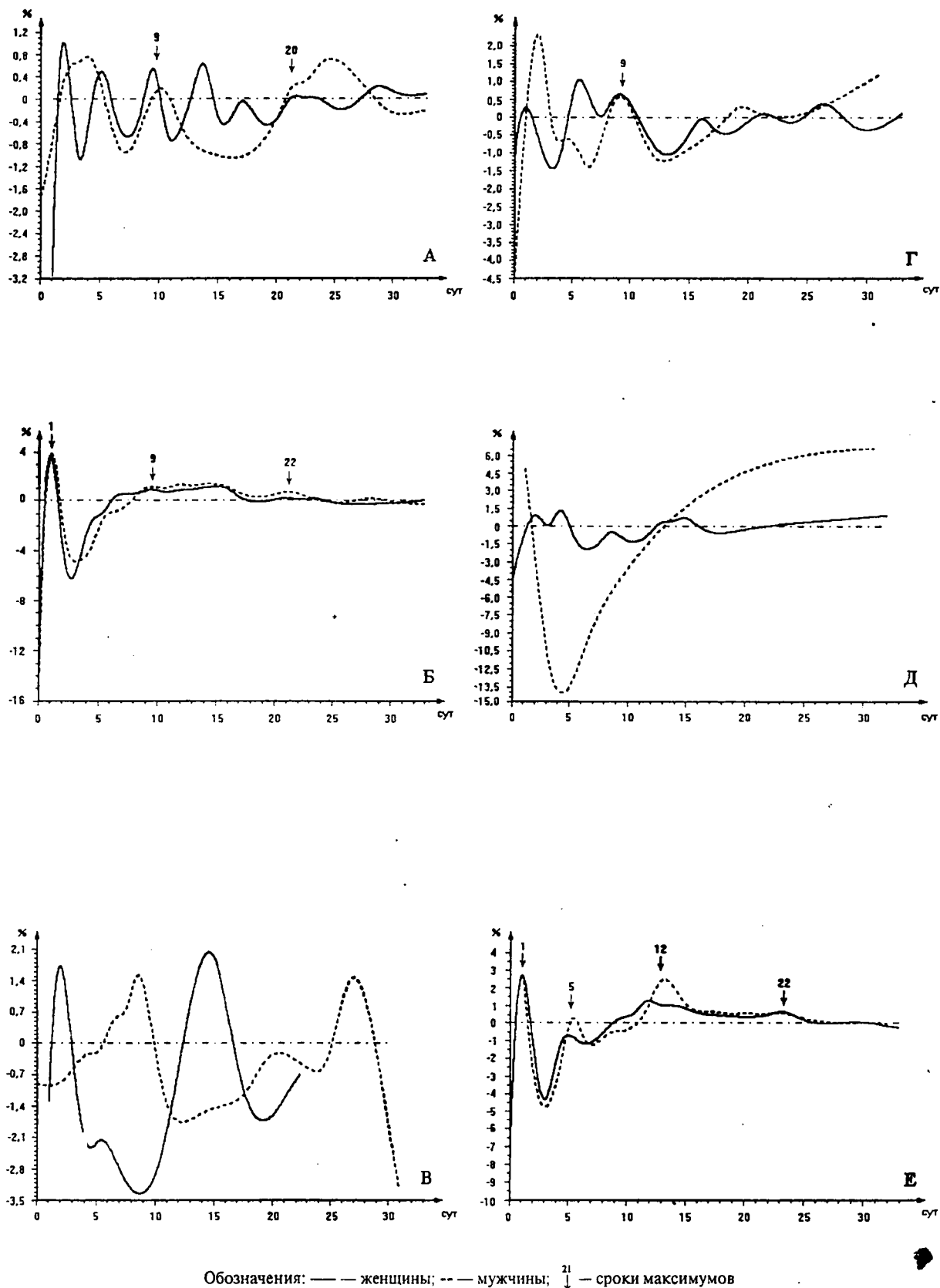


Рис. 4. Колебательные составляющие структуры послеоперационного исследования общего белка и белковых фракций в сыворотке крови при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. По вертикальной оси — доля исследований, по горизонтальной оси — срок с момента операции. На графиках: А, Б, Г — женщины; В, Д, Е — мужчины; А, Д — определение общего белка и альбумина; Б, Е — определение общего белка; В, Г — определение белка и белковых фракций.



о необходимости проведения исследования в определенные, патогенетически обоснованные сроки. Именно этим можно объяснить наблюдающийся «хаос» в их назначении.

В связи с этим остановимся на некоторых теоретических аспектах данной проблемы, рассмотрев ее на примере динамики СРБ (белок «острой фазы») — показателя, наиболее широко используемого при контроле течения послеоперационного процесса.

Aalto с соавторами [8] в течение года исследовали уровень СРБ после неосложненного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу коксартроза и показали, что максимум наблюдается на вторые сутки, а нормализация наступает через три недели. Аналогичные данные были получены и другими авторами [17, 19].

Bilgen с соавторами [9] сравнивали уровень СРБ у пациентов с неосложненным тотальным эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов по поводу первичного остеоартроза. В обеих группах он быстро увеличивался с максимумом на вторые сутки с постепенным снижением к 21 суткам после операции на тазобедренном суставе и к концу второго месяца — на коленном.

Larsson с соавторами [14] показали, что содержание СРБ достигает пиковых значений после тотального и частичного эндопротезирования коленного сустава и микродискэктомии в поясничном отделе позвоночника на второй день, а при операциях на тазобедренном суставе — на третий. Нормализация наступает к 21-м суткам независимо от проведенной операции. Корреляции между изменением уровня СРБ и видом анестезии, длительностью операции, величиной кровопотери, потребностями в ее восполнении, возрастом и полом пациентов не было найдено.

Согласно данным Choudhry с соавторами [12] нормализация уровня СРБ с пиком на вторые сутки происходит через 6–8 недель после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов.

White с соавторами [20] констатировали пиковый уровень СРБ после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов на вторые сутки, причем при последнем вмешательстве его концентрация была значительно выше. Возвращение к нормальному уровню в обоих случаях происходило приблизительно одинаково. Таким образом, физиологический ответ на эндопротезирование коленного сустава был более выражен. Повышение уровня СРБ после третьего послеоперационного дня, на взгляд цитируемых авторов, может указывать на инфекционное осложнение.

Wirtz с соавторами [21] изучали СРБ до и после неосложненного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Его концентрация после обеих операций достигла максимальных уровней на второй день, затем наблюдалось медленное снижение со средним периодом полураспада 62 часа.

После переломов бедра в неосложненных случаях в серии наблюдений Ellitsgaard с соавторами [13] СРБ нарастал ко второму дню и уменьшался к седьмому. Уооп с соавторами [22] оценивали динамику СРБ у пациентов с переломами длинных трубчатых костей и с тотальным эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов. Авторы показали, что максимальные уровни СРБ определяются на 2–3 сутки после травмы или операции, а нормализация происходит

к концу третьей недели. При переломах более низкий уровень СРБ наблюдался при консервативном пособии, но профиль СРБ-ответа не зависел от типа лечения. Уровень СРБ определялся тяжестью травмы и при консервативном, и при оперативном лечении, а профиль не зависел от серьезности операции. Знание динамики СРБ после переломов и эндопротезирования может помочь при диагностике ранних осложнений, особенно инфекционных.

Как следует из рассматриваемого примера, разные авторы на различном материале показали, что с клинической точки зрения следует учитывать не столько величину подъема СРБ, сколько профиль изменения и, следовательно, сроки определения показателя лимитированы. Аналогичные примеры можно привести по динамике других белков острой фазы (церулоплазмина, гаптоглобина), иммуноглобулинов и т. д. Это позволяет предположить, что профиль изменения уровня белковых фракций и общего белка также лимитирован. Поэтому в настоящее время назрела настоятельная необходимость установить точные, патогенетически обоснованные сроки изменений профиля колебаний этих показателей при первичном и ревизионном вмешательстве. Это, с одной стороны, позволит более четко следить за возникновением осложнений, а с другой, приведет к снижению затрат в связи с уменьшением анализов в диагностически незначимые сроки. Именно это и будет являться предметом наших дальнейших исследований.

## Литература

1. Аврунин А. С. Протеинограмма сыворотки крови как показатель патологического процесса при ревматоидном артрите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1982. — 16 с.
2. Грабар П., Вуртен П. Иммуноэлектрофоретический анализ. — М.: Иностранная литература, 1963. — 206 с.
3. Корнилов Н. В., Кустов В. М., Аврунин А. С. Системный анализ факторов, определяющих интраоперационную кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава // Медицинский академический журнал. — 2001. — № 1. — С. 88–93.
4. Куликова Н. А., Джурко Б. И. Сравнительное изучение белкового спектра сыворотки крови при травматическом шоке и кровопотере и их экспериментальной терапии // Травматический шок. — Л., 1978. — С. 101–107.
5. Кустов В. М., Корнилов Н. В., Войтович А. В. Факторы, определяющие объем интраоперационной кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии: Материалы научно-практической конференции травматологов-ортопедов Республики Беларусь. — Минск, 2000. — Т. 1. — С. 343–346.
6. Неверов В. А., Закари С. М. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава. — СПб.: Образование, 1997. — 112 с.
7. Теодореску-Экзарку И. Общая хирургическая агрессология. — Бухарест.: Медицинское изд-во, 1972. — 573 с.
8. Aalto K. et al. Changes in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein after total hip arthroplasty / K. Aalto, K. Osterman, H. Peltola et al. // Clin. Orthop. — 1984. — N 184. — P. 118–120.
9. Bilgen O. et al. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty / O. Bilgen, T. Atici, K. Durak et al. // M. S. J. Int. Med. Res. — 2001. — Vol. 29, N 1. — P. 7–12.

10. Bogdanikowa B. Atlas immunoelektroforezy surcuicy krwi. — Warszawa: Pan. zakt. wyd. lek., 1967. — 86 p.
11. Campbell's Operative Orthopaedics. — Tennessee: University of Tennessee-Campbell Clinic, 1999. — 5656 p.
12. Choudhry R. R. et al. Plasma viscosity and C-reactive protein after total hip and knee arthroplasty / R. R. Choudhry, R. P. Rice, P. D. Triffitt et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 1992. — Vol. 74-B, N 4. — P. 523-524.
13. Ellitsgaard N. et al. Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures / N. Ellitsgaard, A. P. Andersson, K. V. Jensen et al. // *Int. Orthop.* — 1991. — Vol. 15, N 4. — P. 311-314.
14. Larsson S., Thelander U., Friberg S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery // *Clin. Orthop.* — 1992. — N 275. — P. 237-242.
15. Marx R. G. et al. Patient factors affecting autologous and allogeneic blood transfusion rates in total hip arthroplasty / R. G. Marx, S. Wotherspoon, D. Stephens et al. // *Am. J. Orthop.* — 2001. — Vol. 30, N 12. — P. 867-871.
16. Moore R. A. et al. Sex and surgical stress / R. A. Moore, R. F. Smith, H. J. McQuay et al. // *Anaesthesia.* — 1981. — Vol. 36, N 3. — P. 263-267.
17. Niskanen R. O., Korkala O., Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty // *J. Bone Joint Surg.* — 1996. — Vol. 78-B, N 3. — P. 431-433.
18. Seagroatt V., Tan H. S., Goldacre M. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality // *Brit. Med. J.* — 1991. — Vol. 303, N 12. — P. 1431-1435.
19. Shih L. Y., Wu J. J., Yang D. J. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty // *Clin. Orthop.* — 1987. — N 225. — P. 238-246.
20. White J., Kelly M., Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement // *J Bone Joint Surg.* — 1998. — Vol. 80-B, N 5. — P. 909-911.
21. Wirtz D. C. et al. Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement / D. C. Wirtz, K. D. Heller, O. Miltner et al. // *Int. Orthop.* — 2000. — Vol. 24, N 4. — P. 194-196.
22. Yoon S. I. et al. The C-reactive protein (CRP) in patients with long bone fractures and after arthroplasty. / S. I. Yoon, S. S. Lim, J. D. Rha et al. // *Int. Orthop.* — 1993. — Vol. 17, N 3. — P. 198-201.