

Вивчення факторів розвитку ускладнень після первинного тотального ендопротезування кульшового суглоба у хворих з ревматоїдним артритом

С. І. Герасименко, М. В. Полулях, Л. М. Панченко, О. Б. Лютко, А. С. Герасименко,
А. М. Бабко, Є. М. Автотеєнко

Інститут травматології та ортопедії НАМН України, м. Київ

Studying of factors for development of complications after primary total endoprosthesis of a hip joint in patients, suffering rheumatoid arthritis

S. I. Herasymenko, M. V. Poluliakh, L. M. Panchenko, O. B. Liutko, A. S. Herasymenko,
A. M. Babko, E. M. Avtomicienko

Institute of Traumatology and Orthopedics, Kyiv

Реферат

Мета. Виявити кореляційні зв'язки між мікробною контамінацією і регенераторним потенціалом кісткової тканини та визначити їх взаємний вплив на розвиток ускладнень після первинного тотального ендопротезування (ТЕП) кульшового суглоба у хворих з ревматоїдним артритом (РА).

Матеріали і методи. Результати мікробіологічних досліджень операційного матеріалу порівнювали з результатами клонування стовбурових стромальних клітин кісткового мозку. У дослідження було залучено 85 хворих з РА та ураженням кульшового суглоба II стадії III фази та III стадії за Склярєнком. Проаналізовані дані проведених згідно з чинними методиками мікробіологічних досліджень 147 зразків операційного матеріалу хворих, яким виконали первинне ТЕП кульшового суглоба.

Результати. Культури мікроорганізмів було виділено з операційного матеріалу 29,2% хворих з РА, яким виконали ТЕП кульшового суглоба.

Серед виділених 59 штамів мікроорганізмів переважали стафілококи та корінеформні палички – відповідно у 54,2 та 22,2% зразків. У 5,1% виділених культур ідентифіковано *Streptococcus* spp., у 22,0% – *Corynebacterium* spp., у 13,5% – неспороутворюючі анаероби, у 5,1% – грамнегативні мікроорганізми.

Висновки. Проведеним комплексним дослідженням з вивчення впливу мікробної контамінації тканин оперованих кульшових суглобів на активність регенераторних процесів після ТЕП у хворих з РА встановлено пригнічення остеогенного потенціалу в середньому на 30,4%, або майже у 2 рази, що можна вважати одним із механізмів виникнення ймовірних ускладнень та вживати заходи щодо їх профілактики.

Ключові слова: ревматоїдний артрит; тотальне ендопротезування; кульшовий суглоб.

Abstract

Objective. To reveal correlational links between microbial contamination and regenerative potential of the bone tissue and to determine their mutual impact on development of complications after primary total endoprosthesis (TEP) of the hip joint in patients, suffering rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. Results of microbiological investigations of operative material were compared with results of cloning of stromal stem cells from the bone marrow. In the investigation 85 patients, suffering rheumatoid arthritis and affection of a hip joint Stage II Phase III and Stage III in accordance to classification of Sklyarenko, were analyzed. The data were obtained in accordance to actual procedures on 147 specimen of operative material from the patients, in whom a hip joint primary TEP was performed.

Results. Cultures of microorganisms were obtained from operative material in 29.2% patients with RA, in whom a hip joint TEP was performed.

Among 59 strains of microorganisms obtained staphylococci and coryneform bacilli have prevailed – accordingly in 54.2 and 22.2% specimen. In 5.1% of the cultures identified there were *Streptococcus* spp., in 22.0% – *Corynebacterium* spp., in 13.5% – nonspore-forming anaerobes, and in 5.1% – gram-negative microorganisms.

Conclusion. In the complex investigation, studying impact of microbial contamination of tissues in operated hip joints on activity of regenerative processes after TEP in patients with RA, there was established the osteogenic potential inhibition by 30.4% at average, or almost in 2 times, what may be regarded as one of mechanisms of occurrence of possible complications and a motive for certain prophylactic measures implementation.

Keywords: rheumatoid arthritis; total endoprosthesis; a hip joint.

Захворювання опорно-рухової системи запальної та дегенеративної природи, що супроводжуються ураженням великих суглобів, негативно впливають на метаболізм

кісткової тканини. Порушення процесів ремоделювання кісток через ревматоїдне запалення призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини як навко-

ло ураженого суглоба, так і в організмі в цілому. Широке застосування деяких біохімічних маркерів для отримання інформації про наявність чи відсутність дисбалансу в цій системі, не дає змоги розкрити основні особливості ремоделювання кістки за наявності запального та дегенеративного ураження великих суглобів – патології, з приводу якої тотальне ендопротезування (ТЕП) виконують найчастіше [1 – 3]. Досвід ендопротезування кульшового суглоба (КС) у хворих з ревматоїдним артритом (РА) засвідчив, що у 12 – 25% таких хворих через 7 – 10 років після операції виникали тяжкі ускладнення, пов'язані саме з цією патологією. За даними моніторингового аналізу результатів хірургічного лікування хворих з РА серед ускладнень найчастішими були інфекції області хірургічного втручання різного ступеня тяжкості та місцеві виразкові зміни шкіри (ESMID, 2017). Інфекційний процес сам по собі, а також як ускладнення суттєво погіршує результати протезування [4 – 6].

Зрозуміло, що в клінічних умовах імплантація композитних матеріалів штучного суглоба у кісткове ложе, де був патологічний запальний процес, негативно відобразиться на репаративному потенціалі реципієнта. Це спонукає до різнобічного вивчення особливостей реновації кістки в післяопераційному періоді [4, 7].

Мета дослідження: виявити кореляційні зв'язки між мікробною контамінацією і регенераторним потенціалом кісткової тканини та визначити їх взаємний вплив на розвиток ускладнень після первинного ТЕП КС у хворих з РА.

Матеріали і методи дослідження

Результати мікробіологічних досліджень операційного матеріалу порівнювали з результатами клонування стовбурових стромальних клітин (ССК) кісткового мозку (КМ). У дослідження було залучено 85 хворих з РА та ураженням КС II стадії III фази та III стадії за Склярєнком. Проаналізовано дані проведених згідно з чинними методиками мікробіологічних досліджень 147 зразків операційного матеріалу хворих, яким виконали первинне ТЕП КС. За допомогою культурального методу досліджено 215 зразків спонгіози кісток, що формують КС, та вирощено 233 культури стромальних фібробластів КМ хворих. ССК КМ клонували за методикою О. Я. Фріденштейна в модифікації В. С. Астахової. Матеріалом слугувала спонгіоза кісток – місце майбутнього розташування компонентів ендопротеза, а саме: дах кульшової западини та проксимальний метафіз стегнової кістки.

Остеогенну активність ССК КМ – колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОф) – оцінювали за загальною кількістю ядровмісних клітин, кількістю ССК КМ в 1 см³ та ефективністю їх клонування серед 10⁵ ядровмісних клітин. Ефективність клонування та кількість КУОф в 1 см³ КМ визначали за запропонованими нами формулами [8].

Пацієнтів розподіляли на групи спостережень відповідно до критеріїв клінічної оцінки результату ортопедичного лікування: відмінний, хороший, задовільний і незадовільний.

Результати культуральних досліджень операційного матеріалу хворих з РА та патологією КС були відповідно згруповані та визначено три їх можливі варіанти: наявність росту колоній, відсутність росту колоній та проріст (грибковий, бактеріальний або грибково-бактеріальний) культур ad oculus і при мікроскопічному обліку результатів клонування.

Дані бактеріологічних досліджень оцінювали за відсутністю або наявністю росту мікроорганізмів в ідентичних зразках операційного матеріалу і за результатами мікроскопії.

Розрахунки проводили в кожному досліді і в середньому у групі. Для статистичного опрацювання отриманого матеріалу використовували пакет програм Statistica. Середні величини представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення.

Результати

Культури мікроорганізмів було виділено з операційного матеріалу у 29,2% хворих з РА, яким виконали ТЕП КС.

Серед виділених 59 штамів мікроорганізмів переважали стафілококи та корінеформні палички – відповідно у 54,2 та 22,2% зразків. У 5,1% виділених культур ідентифіковано *Streptococcus* spp., у 22,0% – *Corynebacterium* spp., у 13,5% – неспороутворюючі анаероби, у 5,1% – грамнегативні мікроорганізми.

Зважаючи на важливість виявлення мікроорганізмів та вірогідність існування їх некультивованих форм, проводили ретельну бактеріоскопію зразків операційного матеріалу, фарбованих за Грамом. Позитивними були мікроскопічні зразки операційного матеріалу 73,0% хворих, виявляли переважно грампозитивні коки в оточенні клітин запалення, а саме поліморфноядерних нейтрофілів, та грампозитивні корінеформні палички або неспороутворюючі анаероби одночасно у двох-трьох зразках операційного матеріалу, що підтверджує об'єктивність результатів за світовими критеріями.

Таблиця 1. Показники остеогенної активності ССК КМ кульшової западини та проксимального метафізу стегнової кістки хворих з РА

Місце взяття матеріалу	Показники остеогенної активності ССК КМ		
	загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ , ×10 ⁷	кількість КУОф в 1 см ³ спонгіози, ×10 ⁴	ефективність клонування КУОф серед 10 ⁵ ядровмісних клітин КМ
Кульшова западина	1,770±0,374 n=59	0,11479±0,03834 n=35	11,53±4,43 n=35
Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки	1,925±0,406 n=96	0,06264±0,01587 n=58	8,03±2,89 n=58

Таблиця 2. Показники остеогенної активності ССК КМ кісток, що утворюють КС, хворих з РА в залежності від результатів хірургічного лікування

Місце взяття матеріалу	Результат хірургічного лікування	Показники остеогенної активності ССК КМ		
		загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ , ×10 ⁷	кількість КУОФ в 1 см ³ спонгіози, ×10 ⁴	ефективність клонування КУОФ серед 10 ⁵ ядровмісних клітин КМ
Кульшова западина	Відмінний	1,169±0,217 n=26	0,1061±0,037n=21	10,36±3,00* n=21
	Добрий	2,397±0,687 n=28	0,1148±0,0570 n=18	13,59±8,17 n=18
	Задовільний	2,489±1,429 n=6	0,1694±0,1664 n=4	4,09±2,09* n=4
Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки	Відмінний	6,443±1,009 n=47	0,9727±0,3092* n=40	10,37±2,20* n=40
	Добрий	3,125±0,614 n=69	0,3157±0,1352* n=53	5,26±1,12* n=53
	Задовільний	1,368±0,731 n=5	0,0203±0,0203* n=3	50,67±50,67 n=3
	Незадовільний	0,9 n=3	проріст	проріст

Примітка. * – статистично значуща різниця між відмінними, добрими і задовільними результатами хірургічного лікування у групах спостережень (p < 0,05)

Таблиця 3. Розподіл хворих з РА, яким виконали первинне ТЕП, за даними культурального та мікробіологічного досліджень КС

Місце взяття матеріалу	Результати		Показники остеогенної активності ССК КМ		
	клонування	мікробіологічних досліджень	загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ , ×10 ⁷	кількість КУОФ в 1 см ³ , спонгіози ×10 ⁴	ефективність клонування КУОФ серед 10 ⁵ ядровмісних клітин КМ
Кульшова западина	+	–	1,9± 0,643 n=11	0,16483± 0,07804 n=11	11,49±3,40 n=11
	+	+	3,78±0,75 n=4	0,05867±0,04334 n=4	2,23±1,79 n=4
Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки	+	–	1,97± 0,53 n=19	0,1060±0,0179 n=19	10,51± 3,67 n=19
	+	+	2,67± 0,95 n=8	0,0729±0,0290 n=8	3,70±1,31 n=8

Примітка. «+» – ріст колоній ССК КМ у чашках Петрі зафіксовано; мікробіологічні дані: «+» – ріст мікроорганізмів з ідентичного зразка спонгіози ε, «–» – росту мікроорганізмів немає.

Дані дослідження остеогенної активності ССК КМ кісток – місць розташування компонентів ендопротеза КС хворих з РА наведені в *табл. 1*.

У пацієнтів, обстежених за допомогою культурального методу, проведена клінічна оцінка результатів ендопротезування КС. У 39% хворих отримано відмінний, у 54% – добрий, у 5,6% – задовільний і у 1,4% – незадовільний результат.

Як показали проведені дослідження, показники ефективності клонування ССК КМ кульшової западини хворих з РА за відмінного та задовільного результатів вірогідно різнилися у 2,5 разу (*табл. 2*). Виявлена тенденція до погіршення результату ортопедичного лікування зі зменшенням кількості КУОФ в 1 см³ спонгіози. Даний показник у міжвертлюговій ділянці стегнової кістки за відмінного результату більш як у 48 разів був вищим, ніж за задовільного результату. Показник ефективності клонування ССК КМ цієї локалізації за відмінного результату становив 10,37 ±

2,20 серед 10⁵ ядровмісних клітин КМ, що у 2 рази вірогідно вище, ніж за доброго результату ендопротезування.

Якщо ефективність клонування КУОФ дорівнювала або перевищувала 10,36 ± 3,00 серед 10⁵ ядровмісних клітин КМ у кульшовій западині та 5,26 ± 1,12 – у міжвертлюговій ділянці, ймовірно були добрі та відмінні результати ендопротезування КС у хворих з РА.

Отже, за даними проведеного ретроспективного аналізу виявлено залежність результатів ортопедичного лікування від кількості КУОФ в одиниці об'єму спонгіози та ефективності їх клонування. Чим вищі показники регенераторного потенціалу ССК КМ, тим кращі результати хірургічного лікування, яке полягає у заміні ураженого суглоба на штучний.

Операційний матеріал хворих з РА, яким виконали первинне ТЕП КС, досліджено паралельно бактеріологічно і культурально. Порівняння результатів клонування ССК КМ спонгіози кульшової западини хворих з РА за даними бактеріологічних досліджень наведено в *табл. 3*.

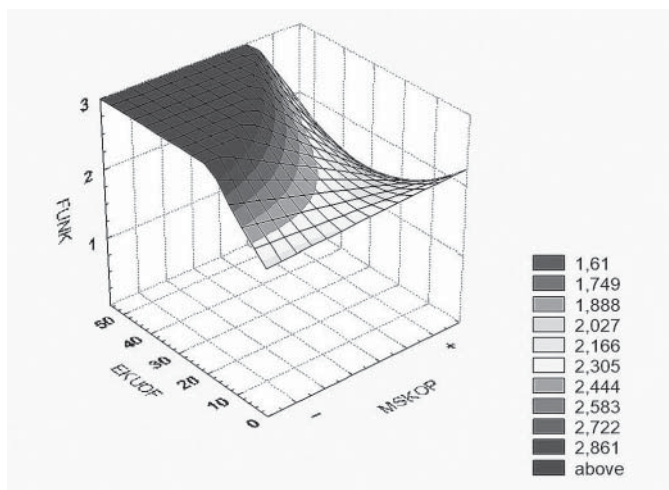


Рис. 1.

Залежність результатів ортопедичного лікування від ефективності клонування ССК КМ кульшової западини (y) та даних мікробіологічного дослідження (x).

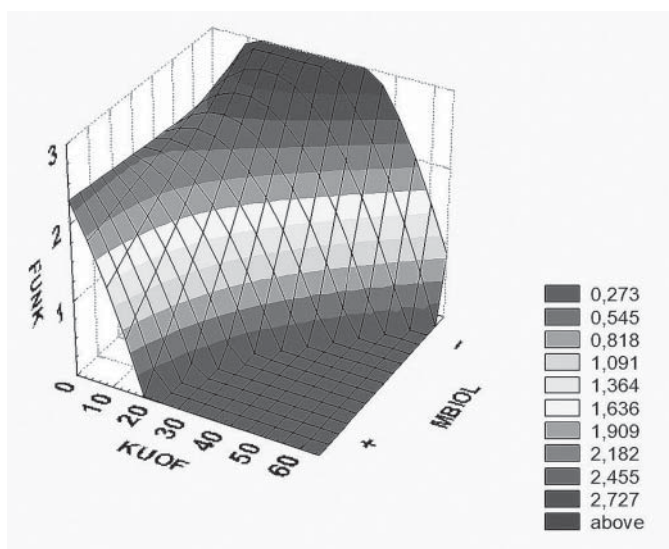


Рис. 2.

Залежність результатів ортопедичного лікування від ефективності клонування ССК КМ кульшової западини (y) та даних мікробіологічних досліджень (x).

Аналізом отриманих даних виявлено суттєву різницю показників остеогенної активності у кульшовій западині та міжвертлюговій ділянці стегнової кістки за відсутності чи наявності росту мікроорганізмів в операційному матеріалі.

Обговорення

Таким чином, виявлена контамінація мікроорганізмами спонгіози кісток, що утворюють КС, у хворих з РА вірогідно знижувала показники активності КУОф КМ у середньому на 81% у кульшовій западині, на 53% у голові стегнової кістки та на 64,8% у міжвертлюговій ділянці стегнової кістки.

Кореляційний аналіз. Методом математичної статистики були побудовані поверхні відгуку (3D) для ефективності

клонування КУОф КМ у поєднанні з мікроскопічними та/або мікробіологічними даними для прогнозування віддалених результатів ортопедичного лікування (ендопротезування великих суглобів) хворих з РА. Незалежно від локалізації (місця забору операційного матеріалу) взаємозв'язок зазначених показників подібний (однаковий), тобто за наявності позитивних даних мікроскопічного та/або мікробіологічного дослідження віддалені результати ендопротезування напевно негативні (рис. 1, 2).

Даним моделюванням визначено шляхи покращення віддалених результатів за рахунок зміни тактики лікування з урахуванням обтяжуючих позитивних даних мікроскопічного і мікробіологічного досліджень. У разі зменшення впливу контамінації мікроорганізмами на ділянку хірургічного втручання та клоногенну активність ССК КМ зростає ймовірність отримання позитивного результату лікування (чутливість методу 81,0 – 91,6). Чим вища ефективність клонування КУОф КМ, тим кращі віддалені результати.

Таким чином, виявлений взаємозв'язок між мікробною контамінацією і регенераторним потенціалом кісткової тканини та їх взаємний вплив можна вважати одним із вагомих факторів розвитку ускладнень після первинного ТЕП КС у хворих з РА.

Висновки

1. Визначено контамінацію мікроорганізмами кістково-операційного матеріалу при первинному ТЕП КС мікробіологічно у 29,2% та мікроскопічно у 73,0% хворих з РА.
2. Наявність контамінації мікроорганізмами спонгіози кісток, що утворюють КС, у хворих з РА знижує показники активності КУОф КМ у середньому на 81% у ділянці кульшової западини, на 53% у голові стегнової кістки та на 64,8% у її міжвертлюговій ділянці.
3. За даними проведеного комплексного дослідження з вивчення впливу мікробної контамінації тканин оперованих КС на активність регенераторних процесів при ТЕП у хворих з РА встановлено пригнічення остеогенного потенціалу в середньому на 30,4%, або майже у 2 рази, що можна вважати одним із механізмів виникнення ймовірних ускладнень та вживати заходи щодо їх профілактики.

Підтвердження

Фінансування. Власним коштом.

Внесок авторів. Герасименко С. І. – організація та контроль дослідження, аналіз його результатів, корекція висновків; Полулях М. В. – контроль дослідження; Панченко Л. М. – ідея, клонування стовбурових стромальних клітин кісткового мозку (операційний матеріал) та порівняння отриманих даних із даними мікробіологічного дослідження, аналіз результатів, висновки; Лютко О. Б. – ідея, порівняння результатів мікробіологічних досліджень операційного матеріалу з результатами клонування стовбурових стромальних клітин кісткового мозку, аналіз результатів, висновки; Бабко А. М. – забір матеріалу під час операції, опрацювання даних, аналіз літератури та

результатів, висновки; Герасименко А. С. – забір матеріалу під час операції, опрацювання даних, аналіз результатів, висновки; Автомеєнко Є. М. – забір матеріалу під час операції, опрацювання даних, аналіз результатів та літератури, висновки; Біла І. І. – статистичні розрахунки та опрацювання даних.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017;5:16–44. doi: 10.1038/boneres.2016.44.
2. Karyakina EV, Persova EA. Some Peculiarities of Bone Tissue Remodelling at Hip Joint Inflammatory and Degenerative Diseases. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2009;5(2):227–30. [In Russian].
3. Lems WF, Gerrits MI, Gijacobs JW. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(5):288–93. doi: 10.1136/ard.55.5.288.
4. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res.* 2016;4:15040. doi: 10.1038/boneres.2015.40.
5. Keely K, Boyle, corresponding author1 Sridhar Rachala, Scott R. Nodzo Centers for Disease Control and Prevention 2017 Guidelines for Prevention of Surgical Site Infections: Review and Relevant Recommendations, *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018 Sep;11(3):357–69. doi: 10.1007/s12178-018-9498-8.
6. Gerasimenko SI, Lyutko OB, Guzhevskiy IV, Gerasimenko AS. Kontaminacziya kistkovoyi tkanini ta rizik rozvitku septichnikh uskladnen pri endoprotezuvanni kolinnikh suglobiv u khvorikh na revmatoyidnij artrit. In: *Materiali Vseukrayinskoyi naukovo–praktichnoyi konferencziyi «Suchasni doslidzhennia v ortopediyi ta travmatologiyi».* 14–15.04.2016. Kharkiv; 2016. s. 120. [In Ukrainian].
7. Grigorovskij VV, Lyutko OB, Panchenko LM, Gerasimenko AS. Korelyacii zalezhnosti gistomorfometrichnikh pokaznikov spongiozi golovki ta distalnogo epifiza stegovoyi kistki, deyakikh klinichnikh ta laboratornikh danikh u khvorikh na revmatoyidnij artrit. In: *Zbirnik naukovikh pracz XVII zvizdu ortopediv–travmatologiv Ukrayini.* 2016;223–5. [In Ukrainian].

Надійшла 28.07.2019