

ВПЛИВ МІКРОБНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ЇЇ РЕГЕНЕРАТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПРИ ТОТАЛЬНОМУ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Лютко О.Б. (<https://orcid.org/0000-0001-8233-3041>)

Панченко Л.М. (<https://orcid.org/0000-0002-3509-0435>)

Герасименко С.І. (<https://orcid.org/0000-0002-6378-1196>)

Полулях М.В. (<https://orcid.org/0000-0002-1698-8952>)

Бабко А.М. (<https://orcid.org/0000-0001-5919-5429>)

Герасименко А.С. (<https://orcid.org/0000-0003-4895-499X>)

Автомесенко Є.М. (<https://orcid.org/0000-0003-3700-2248>)

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна
orthokiev@i.ua

Актуальність. Оперативні втручання з приводу ТЕП крупних суглобів у хворих на РА у частині випадків призводять до розвитку інфекційних післяопераційних ускладнень. Лікування хворих з системною запальною патологією сполучної тканини – процес тривалий і має певні особливості. Серед інших нас зацікавили наявність персистуючого аутоімунного запального процесу та супутніх патологій, серед яких остеопенія або остеопороз. Тому актуальними є дослідження впливу мікробної контамінації на процеси реновації кістки.

Мета: виявлення кореляційних зв'язків між регенераторним потенціалом кісткової тканини та мікробним фактором в ідентичних біоптатах операційного матеріалу від хворих на РА при первинному тотальному ендопротезуванні (ТЕП) та визначення їх впливу на результати хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Проаналізовані дані мікробіологічних досліджень операційного матеріалу після 151 оперативного втручання від 118 хворих на РА з приводу ТЕП суглобів (337 зразків), виконаних згідно діючих методик. Досліджено 280 зразків кісткового мозку та вирощено 400 культур стромальних фібробластів кісткового мозку від зазначених хворих.

Результати. Мікроорганізми в культурі з операційного матеріалу було виділено у 55,4 % хворих на РА з ТЕП колінного та кульшового суглобів. Визначено характер мікрофлори: це стафілококи, стрептококи, *Corynebacterium spp.*, анаеробні неспороутворюючі, грамнегативні мікроорганізми. Існує сильна (майже функціональна) лінійна зворотна кореляція (коефіцієнт $r = -0,98$) між остеогенною активністю стовбурових стромальних клітин кісткового мозку (ССК КМ) кісток, що утворюють колінний суглоб, і даними мікробіологічних досліджень операційного матеріалу хворих на РА. Виявлена контамінація мікроорганізмами спонгій кісток вірогідно знижує показники активності колонієутворюючих одиниць фібробластів кісткового мозку в середньому на 81,0 % у западині, на 53,0 % у голівці стегнової кістки та на 64,8 % у міжвертлюговій ділянці. Мікробна контамінація пригнічує остеогенний потенціал в середньому на 30,4 %, або майже в 2 рази, що розкриває один з механізмів виникнення імовірних ускладнень та спрямовує заходи по їх профілактиці (змін післяопераційної антибіотикотерапії).

Висновок. Чим вища контамінація мікроорганізмами, тим нижча остеогенна активність ССК КМ кісток, що утворюють колінний і кульшовий суглоби у хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ендопротезування, стовбурові стромальні клітини кісткового мозку, регенераторний потенціал кісткової тканини, мікробний фактор, прогнозування

Актуальність. Одним з найефективніших методів хірургічного лікування пацієнтів на ревматоїдний артрит (РА), як захворювання з системною запальною патологією сполучної тканини, є тотальне ендопротезування (ТЕП) крупних суглобів. Відомо, що у частини хворих післяопераційний період ускладнюється розвитком перипротезної інфекції (1,0-11,0 %). В підтвердження цьому, за останніми даними моніторингового аналізу хірургічного лікування хворих на РА, серед ускладнень найчастішими були різної важкості випадки інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ) та навіть місцеві шкірні виразкові зміни (ESMID, 2017) [1]. Тому, як вважають науковці, необ-

хідним є, насамперед, пролонговане спостереження за такими хворими в умовах стаціонару.

Як відомо, ріст чисельності ендопротезувань великих суглобів супроводжується збільшенням кількості випадків глибокої інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ), складаючи, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, від 0,3 % до 1,0 % при первинному ендопротезуванні, і понад 40,0 % – при ревізійному. Лікування інфекційних ускладнень після подібного спектру операцій – процес тривалий та вимагає застосування вартісних медикаментів і матеріалів [2-4].

Також одним з факторів, що негативно впливають на результат операції, є погана якість кісткової тка-

нини. Супутні остеопенія або остеопороз, підвищена активність остеокластів і низька здатність до самовідтворення кісткової тканини є несприятливими передумовами для ендопротезування

Ендопротезування хворих на РА з вже порушеним структурно-функціональним станом кісткової тканини за рахунок персистуючого аутоімунного запального процесу потребує дослідження питань реновації кістки з аналізом впливу мікробної контамінації тканин на активність регенераторних процесів за тотального ендопротезування.

Мета роботи: виявити кореляційні зв'язки між регенераторним потенціалом кісткової тканини та мікробним фактором в ідентичних біоптатах операційного матеріалу від хворих на РА при первинному ТЕП великих суглобів та визначити їх вплив на результати хірургічного лікування

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані дані мікробіологічних досліджень операційного матеріалу після 151 оперативного втручання від 118 хворих на РА з приводу ТЕП суглобів (337 зразків), виконаних згідно діючих методик. Досліджено 280 зразків кісткового мозку та вирощено 400 культур стромальних фібробластів кісткового мозку від зазначених хворих. Клонування стовбурових стромальних клітин (ССК) кісткового мозку проводили за методикою Фріденштейна О.Я. в модифікації Астахової В.С. [6].

Матеріалом слугувала спонгіоза кісток – місце майбутнього розташування компонентів ендопротеза, а саме: дистальний епіметафіз стегнової та проксимальний великогомілкової кісток, дах кульшової западини, головка стегнової кістки та її проксимальний метафіз.

Остеогенну активність стовбурових стромальних клітин кісткового мозку (ССК КМ) – колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОф) оцінювали за: 1) загальною кількістю ядромісних клітин, 2) кількістю ССК КМ в 1 см³, 3) ефективністю їх клонування серед 10⁵ ядромісних клітин.

Ефективність клонування КУОф кісткового мозку визначали за формулою:

$$EKUO\phi = (K \times 10^5) / N$$

де К – кількість колоній, що виростили у чашці Петрі, $\times 10^5$;

N – кількість клітин, що посаджено у чашку Петрі.

Кількість КУОф в 1 см³ визначали за формулою:

$$\text{Кількість КУОф в 1 см}^3 = (K \times n) / (N \times V)$$

де К – кількість колоній, що виростили у чашці;

n – кількість клітин, що вимито із зразку спонгіозної кістки;

N – кількість клітин, що посаджено;

V – об'єм зразку спонгіозної кістки.

Вік обстежених хворих на ревматоїдний артрит, яким виконане ендопротезування колінного суглобу, коливався від 22 до 77 років і в середньому складав $47,5 \pm 1,1$.

Розподіл пацієнтів по групах спостережень проводили відповідно до розроблених клініцистами відділу захворювань суглобів у дорослих критеріїв клінічної оцінки результатів ортопедичного лікування: відмінної, хорошої, задовільної і незадовільної.

Дані культурального методу досліджень хворих на ревматоїдний артрит (окремо тканин колінного та кульшового суглобів) розділені на відповідні групи.

Визначені три можливі варіанти результатів культуральних досліджень: наявність росту колоній, відсутність їх росту та проріст (грибковий, бактеріальний або грибково-бактеріальний, одночасно) культур *ad oculus* і при мікроскопічному обліку результатів клонування. Результати проросту культур стромальних фібробластів у статистичну обробку не включали.

Дані бактеріологічних досліджень оцінювали за відсутністю або наявністю росту мікроорганізмів в ідентичних зразках операційного матеріалу і результатами мікроскопії [7-8].

Для об'єктивного визначення впливу комплексу лабораторних показників на ефективність лікування, проведено співставлення результатів клонування ССК КМ з даними бактеріологічних (мікробіологічних та мікроскопічних) досліджень операційного матеріалу зазначених груп хворих [9].

Розрахунки проводили по кожному досліді і в середньому в групі. Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомогою пакета програм Statistica. Середні величини представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загалом, мікроорганізми в культурі з операційного матеріалу було виділено у 55,4 % хворих на РА з ТЕП колінного та кульшового суглобів.

Серед виділених 124 штамів мікроорганізмів превалювали стафілококи (у 49,2 % зразків) та корінеформні палички (у 26,6 % зразках). Серед стафілококів ідентифіковано: 14,8 % – метицилінрезистентні (MRSA), 41,1 % – коагулазонегативні (KNS). У 6,5 % з виділених культур ідентифіковано *Streptococcus* spp.; серед інших: 20,2 % – *Corynebacterium* spp., 15,3 % – неспороутворюючі анаеробні культури (рис. 1).

Як видно, загалом, у зразках операційного матеріалу переважали грампозитивні мікроорганізми. Частота їх виділення у різних біоптатах майже співпадала, що говорить про їх не випадкову роль в післяопераційних ускладненнях та свідчить на користь переважно гематогенного, а не госпітального походження. Невелика кількість виділених грамнегативних мікроорганізмів (у 6,5 % зразків операцій-

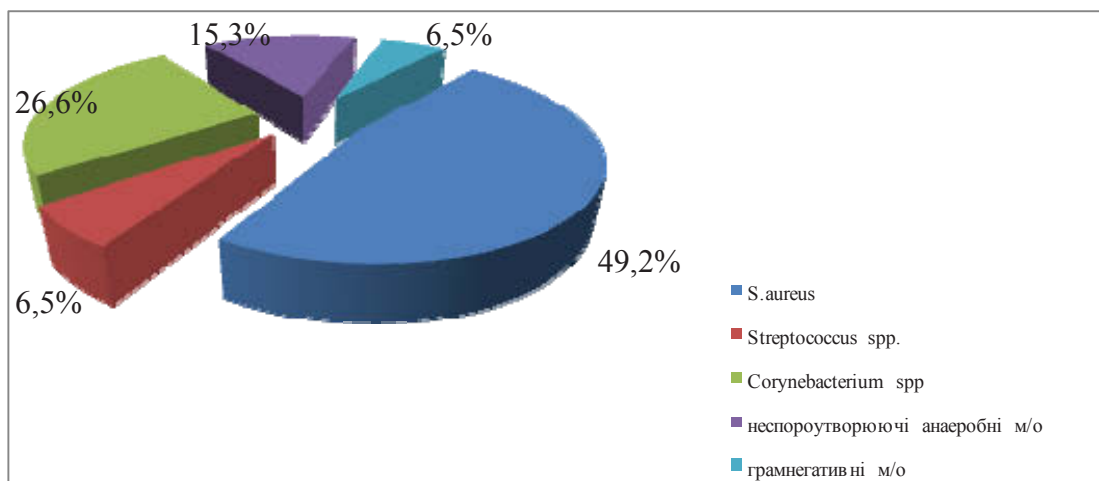


Рис. 1. Мікрофлора операційного матеріалу у хворих на РА з ТЕП крупних суглобів

ного матеріалу) вказує на імовірну наявність, в ряді випадків, екзоінфікування [10-12].

Знаходження в операційному матеріалі при первинному ТЕП у хворих на РА пізніх стадій визначеної мікрофлори вимагає певних спрямованих змін післяопераційної антибіотикотерапії при отриманні подібних результатів.

Зважаючи на важливість виявлення в операційному матеріалі мікроорганізмів та імовірність існування в подібних випадках таких форм, що не культивуються – проводили ретельну бактеріоскопію їх зразків від зазначених хворих, фарбованих за Грамом. Позитивними мікроскопічні зразки були в операційному матеріалі від 75,4 % хворих і представлені переважно грампозитивними коками, в оточенні клітин запалення, а саме поліморфноядерних нейтрофілів (ПМН), та грампозитивними корінеформними паличками або анаеробними неспороутворюючими мікроорганізмами. Причому, як виявилось, майже в половині мікроскопічно позитивних випадків, однаковими були по 2-3 зразки операційного матеріалу від певного хворого, що підтверджувало об'єктивність результатів (табл. 1).

Проведений в ході роботи аналіз результатів дослідження різних мікробіологічних проб операційно-

го матеріалу у хворих з первинним ТЕП колінного чи кульшового суглобів виявив їх подібність. Так, з наведеної таблиці видно, що 29,2-34,7 % окремих зразків були мікробіологічно позитивними. Мікрофлора в обох групах представлена *S. aureus* (44,6-54,2 %), *Streptococcus spp.* (7,7-5,1 %), *Corynebacterium spp.* (30,8-22,0 %), анаеробними неспороутворюючими мікроорганізмами (16,9-13,5 %) та грамнегативними мікроорганізмами (7,7-5,1 %).

Безумовно, ми далекі від надання виділеним нами мікроорганізмам етіологічної ролі в розвитку РА, але цілком імовірна їх питома вага в реактивації цього захворювання та поглибленні дегенеративних процесів в уражених тканинах.

Результати дослідження остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит, наведені в таблиці 2.

Результати дослідження остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на РА в співставленні з клінічною оцінкою результатів проведеного ортопедичного лікування наведені в таблиці 2. Так, у 3,5 % отримано відмінний, у 55,2 % – добрий, 39,6 % – задовільний і в 1,7 % – незадовіль-

Таблиця 1

Мікрофлора операційного матеріалу в зразках операційного матеріалу від хворих на РА з ТЕП великих суглобів

Види і кількість зразків	Розподіл кількості зразків за діагнозом		
	ТЕП колінного суглоба	ТЕП кульшового суглоба	Всього:
Загальна кількість зразків	190	147	337
З них з виділенням мікроорганізмів (n / %)	66 / 34,7	43 / 29,2	109
Всього виділених штамів	65	59	124
З них за видами мікроорганізмів (n / %)			
Стафілококи	29/44,6	32/54,2	61/49,2
Стрептококи	5/7,7	3/5,1	8/6,5
<i>Corynebacterium spp.</i>	20/30,8	13/22,0	33/26,6
Анаеробні неспороутворюючі	11/ 16,9	8/13,5	19/15,3
Грамнегативні мікроорганізм	5 / 7,7	3/ 5,1	8/ 6,5

Таблиця 2

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб	Місце взяття матеріалу	
	Дистальний відділ стегнової кістки	Проксимальний відділ велико-гомількової кістки
Загальна кількість ядровмісних клітин в $1 \text{ см}^3 \times 10^7$	0,414±0,117 n=70	0,124±0,015 n=67
Кількість КУОф в 1 см^3 спонгіози $\times 10^4$	0,00153±0,00060 n=32	0,00185±0,00093 n=41
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	3,05±1,51 n=32	1,98±0,83 n=41

Таблиця 3

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від результатів хірургічного лікування

Показники остеогенної активності	Результат хірургічного лікування	Місце взяття матеріалу	
		Дистальний відділ стегнової кістки	Проксимальний відділ великогомількової кістки
Загальна кільк-кість ядровмісних клітин в $1 \text{ см}^3 \times 10^7$	Відмінний	0,041±0,015 (n=2)	0,011±0,002 (n=2)
	Добрий	0,385±0,146 (n=40)	0,129±0,020 (n=38)
	Задовільний	0,479±0,209 (n=28)	0,127±0,025 (n=25)
	Незадовільний	0,024 (n=1)	0,0054 (n=1)
Кількість КУОф в 1 см^3 спонгіози $\times 10^4$	Відмінний	0 (n=1)	0 (n=1)
	Добрий	0,0033±0,0027 (n=22)	0,0031±0,0015* (n=24)
	Задовільний	0,0023±0,0011 (n=16)	0,00009±0,000006* (n=17)
	Незадовільний	Проріст (n=1)	0 (n=1)
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин к/мозку	Відмінний	0 (n=1)	0 (n=1)
	Добрий	4,62±2,67 (n=22)	3,59±1,36* (n=24)
	Задовільний	2,54±1,66 (n=16)	0,041±0,026* (n=17)
	Незадовільний	Проріст (n=1)	0 (n=1)

Примітка: * - відмінність є статистично значущою за $p < 0,05$ між добрими і задовільними результатами

ний результати ендопротезування колінного суглоба хворих на РА.

Як видно з таблиці 2, спостерігається різниця окремих показників регенераторного потенціалу ССК кісткового мозку в дистальному відділі стегнової кістки. Щодо досліджуваних показників у проксимальному відділі великогомількової кістки, то є суттєва різниця в їх параметрах, в залежності від результатів ендопротезування. Статистично достовірно у більш ніж 30 та 80 разів, відповідно, відрізняються кількість КУОф в одиниці об'єму та їх ефективність клонування серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку при доброму результаті ортопедичного лікування, порівняно із задовільним (табл. 3).

Як показали проведені дослідження, якщо середнє значення показника ефективності клонування ССК кісткового мозку дистального відділу стегнової кістки задовольняють $4,62 \pm 2,67$, а проксимального відділу великогомількової кістки – $3,59 \pm 1,36$ на 10^5 ядровмісних клітин, то можна очікувати добрий та відмінний результати лікування по заміні ураженого суглоба на штучний.

Аналогічні дослідження проведені у хворих на РА з первинним ендопротезуванням кульшового суглоба.

Вік обстежених хворих коливався від 18 до 77 років і в середньому складав $40,1 \pm 1,1$. Дослідження остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, у хворих на РА наведені в таблиці 4.

У пацієнтів, обстежених за допомогою кульшового методу, проведена клінічна оцінка результатів ендопротезування кульшового суглоба. Так, у 39,0 % хворих отримано відмінний, майже у 54,0 % – добрий, у 5,6 % – задовільний і в 1,4% – незадовільний результати.

Розподіл показників регенераторного потенціалу кісток кульшового суглобу, за результатами хірургічного лікування хворих на РА, представлено в таблиці 5.

Як показали проведені дослідження, є вірогідна різниця між параметрами ефективності клонування ССК кісткового мозку кульшової западини хворих на РА за відмінного та задовільного результатів, яка складає 2,5 рази.

В голівці стегнової кістки також виявлена тенденція до погіршення результату ортопедичного лікування зі зменшенням кількості КУОф в одиниці об'єму. Різниця у параметрі цього показника при відмінному і задовільному результатах становить 75 разів. Такі ж

Таблиця 4

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит

Показники остеогенної активності	Місце взяття матеріалу		
	Кульшова западина	Головка стегнової кістки	Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки
Загальна кількість ядровмісних клітин в $1 \text{ cm}^3 \times 10^7$	1,770±0,374 (n=59)	1,544±0,540 (n=78)	1,925±0,406 (n=96)
Кількість КУОф в 1 cm^3 спонгіози $\times 10^4$	0,11479±0,03834 (n=35)	0,12329±0,06407 (n=43)	0,06264±0,01587 (n=58)
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	11,53±4,43 (n=35)	11,04±4,90 (n=43)	8,03±2,89 (n=58)

Таблиця 5

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, у хворих на ревматоїдний артрит, в залежності від результатів хірургічного лікування

Показники остеогенної активності	Результат хірургічного лікування	Місце взяття матеріалу		
		Кульшова западина	Головка стегнової кістки	Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки
Загальна кіль-кість ядро-вмісних клітин в $1 \text{ cm}^3 \times 10^7$	Відмінний	1,169±0,217 n=26	4,369±1,023 n=54	6,443±1,009 n=47
	Добрий	2,397±0,687 n=28	1,762±0,735 n=56	3,125±0,614 n=69
	Задовільний	2,489±1,429 n=6	3,753±2,339 n=6	1,368±0,731 n=5
	Незадовільний	0	0,039 n=1	0,9 n=3
Кількість КУОф в 1 cm^3 спонгіози $\times 10^4$	Відмінний	0,1061±0,0371 n=21	0,3280±0,0984* n=45	0,9727±0,3092* n=40
	Добрий	0,1148±0,0570 n=18	0,0400±0,0159* n=38	0,3157±0,1352* n=53
	Задовільний	0,1694±0,1664 n=4	0,0044±0,0044* n=3	0,0203±0,0203* n=3
	Незадовільний	0	Проріст	Проріст
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	Відмінний	10,36±3,00* n=21	8,80±2,05 n=45	10,37±2,20* n=40
	Добрий	13,59±8,17 n=18	12,42±5,81 n=38	5,26±1,12* n=53
	Задовільний	4,09±2,09* n=4	10,48±10,48 n=3	50,67±50,67 n=3
	Незадовільний	0	Проріст	Проріст

Примітка: * - відмінність є статистично значущою за $p < 0,05$ між відмінними, добрими і задовільними результатами у групах спостережень

відмінності у величинах цього показника виявлені у міжвертлюговій ділянці стегнової кістки: чим вищий показник, тим кращий результат, але різниця складає понад 48 разів. Порівняння за показником ефективності клонування ССК кісткового мозку цієї локалізації можливе лише у групах хворих на РА з відмінним, де він становить $10,37 \pm 2,20$ серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку, що у 2 рази вірогідно вище, ніж при доброму результаті ендопротезування. Невелика кількість спостережень та високий відсоток проростів в таких групах унеможливує всебічне порівняння отриманих результатів.

За ефективності клонування КУОф кісткового мозку, яка дорівнює, або перевищує $10,36 \pm 3,00$ у кульшовій западині та $5,26 \pm 1,12$ серед 10^5 ядровміс-

них клітин кісткового мозку у міжвертлюговій ділянці ймовірними є добрі та відмінні результати ендопротезування хворих на РА.

Отже, ретроспективний аналіз і узагальнення результатів проведених досліджень з вивчення клоногенної активності стромальних клітин кісткового мозку хворих на РА з ураженням колінного та кульшового суглобів та співставлення з клінічною оцінкою результатів ендопротезування дозволяють зробити висновки про залежність результатів ортопедичного лікування від кількості КУОф в одиниці об'єму спонгіози та ефективності їх клонування. Чим вищі показники регенераторного потенціалу ССК кісткового мозку, тим кращі результати хірургічного лікування по заміні уражених суглобів на штучні.

Таблиця 6

Розподіл хворих на РА за даними культурального та мікробіологічного досліджень колінного суглоба

Показники остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб	Результати клонування / мікробіологічних досліджень	
	Ріст + / мікробіологія –	Ріст + / мікробіологія +
Загальна кількість ядровмісних клітин в $1 \text{ cm}^3 \times 10^7$	0,101±0,019*	0,013±0,001
Кількість КУОф в 1 cm^3 спонгіози $\times 10^4$	0,00619±0,00345*	0,00026±0,00003
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	6,71±2,89*	2,0±0,18

Примітки: * – відмінність є статистично значущою за $p < 0,05$ між групами спостережень; «+» – ріст колоній ССК кісткового мозку в чашках Петрі зафіксований, для мікробіологічних даних – ріст мікроорганізмів з ідентичного зразка спонгіози с; «-» – росту мікроорганізмів немає.

Таблиця 7

Розподіл хворих на ревматоїдний артрит, за даними культурального та мікробіологічного досліджень кульшового суглоба

Показники остеогенної активності ССК	Місце взяття матеріалу	Результати клонування / мікробіологічних досліджень	
		Ріст + / мікробіологія –	Ріст + / мікробіологія +
Загальна кількість ядровмісних клітин в $1 \text{ cm}^3 \times 10^7$	Кульшова западина	1,9±0,643 n=11	3,78±0,75 n=4
	Головка стегнової кістки	5,28±2,43 n=13	0,71±0,38 n=6
	Міжвертлюгова ділянка	1,97±0,53 n=19	2,67±0,95 n=8 2
Кількість КУОф в 1 cm^3 спонгіози $\times 10^4$	Кульшова западина	0,16483±0,07804 n=11	0,05867±0,04334 n=4
	Головка стегнової кістки	0,3875±0,1976 n=13	0,0107±0,0038 n=6
	Міжвертлюгова ділянка	0,1060±0,0179 n=19	0,0729±0,0290 n=8
Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядровмісних клітин кісткового мозку	Кульшова западина	11,49±3,40 n=11	2,23±1,79 n=4
	Головка стегнової кістки	16,39±4,99 n=13	7,74±5,12 n=6
	Міжвертлюгова ділянка	10,51±3,67 n=19	3,70±1,31 n=8

Примітки: «+» – ріст колоній ССК кісткового мозку в чашках Петрі зафіксований; для мікробіологічних даних – ріст мікроорганізмів з ідентичного зразка спонгіози с; «-» – росту мікроорганізмів немає.

Операційний матеріал хворих на РА за первинного ендопротезування колінного і кульшового суглобів досліджено в паралелях – бактеріологічно і культурально.

Співставлення у хворих на РА результатів клонування ССК кісткового мозку спонгіози кісток, що утворюють колінний суглоб, з даними бактеріологічних досліджень наводимо в таблиці 6.

Як видно з таблиці 6, у 1 групі зафіксовано ріст стовбурових стромальних клітин кісткового мозку зі спонгіози кісток, що утворюють колінний суглоб, при відсутності росту мікроорганізмів, що ймовірно свідчить про наявність за даної патології сприятливих умов для реалізації свого остеогенного потенціалу ССК КМ.

У 2 групі ми спостерігали ситуацію, коли є і ріст колоній стромальних фібробластів кісткового мозку і бактеріологічно верифікований ріст грампозитивних коків.

Результати вивчення залежності між остеогенною активністю ССК кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, і даними мікробіологічних досліджень операційного матеріалу хворих на РА, за кореляційним аналізом, свідчать про наявність сильної (майже функціональної) лінійної зворотної кореляції з коефіцієнтом $r = -0,98$. Отже, чим вища контамінація мікроорганізмів, тим нижча остеогенна активність ССК КМ кісток, що утворюють колінний суглоб у хворих на РА.

Таким чином, більш високі параметри показників клоногенної активності остеогенних клітин попередників кісткового мозку, які відповідальні за процеси ремоделювання кісткової тканини, здатні, серед багатьох інших факторів, забезпечити оптимальну вторинну фіксацію компонентів ендопротезу і тим самим покращити результати хірургічного лікування.

Співставлення результатів клонування ССК кісткового мозку спонгіози кульшової западини хворих на РА з даними бактеріологічних досліджень наводимо в таблиці 7.

Аналіз отриманих даних виявив суттєву різницю у величинах остеогенної активності у кульшовій западині, голівці та міжвертлюговій ділянці стегнової кістки за різних показників, а саме – відсутності чи наявності росту мікроорганізмів в операційному матеріалі.

Таким чином, виявлена контамінація мікроорганізмами спонгіози кісток, що утворюють кульшовий суглоб хворих на РА, вірогідно знижує показники активності КУОф кісткового мозку в середньому на 81,0 % у западині, на 53,0 % у голівці стегнової кістки та на 64,8 % у міжвертлюговій ділянці.

ВИСНОВКИ

Встановлено наявність взаємозв'язку між мікробним фактором та регенераторним потенціалом кісткової тканини в ідентичних біоптатах операційного матеріалу від хворих на РА при первинному ТЕП великих суглобів та визначено їх вплив на результати хірургічного лікування.

Визначено характер мікрофлори та виявлено високий ступінь контамінації мікроорганізмами кісткового операційного матеріалу за первинного ТЕП у хворих на РА мікробіологічно у 55,4 % та мікроскопічно – у 75,4 % випадків.

Результати виявленої залежності між остеогенною активністю ССК кісткового мозку кісток, що утворюють колінний суглоб, і даними мікробіологічних досліджень операційного матеріалу хворих на РА, за кореляційним аналізом, свідчать про наявність сильної (майже функціональної) лінійної зворотної кореляції з коефіцієнтом $r = -0,98$.

Наявність контамінації мікроорганізмами спонгіози кісток, що утворюють кульшовий суглоб хворих на РА, знижує показники активності КУОф кісткового мозку в середньому на 81,0 % у ділянці западини, на 53,0 % – у голівці стегнової кістки та на 64,8 % – у міжвертлюговій ділянці.

Чим вища контамінація мікроорганізмами, тим нижча остеогенна активність ССК КМ кісток, що утворюють колінний і кульшовий суглоби у хворих на РА.

Проведений комплексний аналіз з вивчення впливу мікробної контамінації тканин оперованих великих суглобів на активність регенераторних процесів за ТЕП у хворих на РА встановив пригнічення остеогенного потенціалу в середньому на 30,4 % або майже в 2 рази, що розкриває один з механізмів виникнення імовірних ускладнень.

Неврахування отриманих даних може суттєво погіршувати результати хірургічного лікування і вимагає спрямованих заходів по їх профілактиці.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2019

Після доопрацювання / Revised: 12.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2020

REFERENCES

1. Liutko O.B., Gerasimenko A.S. [The role of microbial factor in the prediction of the results of orthopedic treatment of patients with rheumatoid arthritis with primary total endoprosthesis] // Bulletin of orthopedics, traumatology and prosthetics. 2015; 2 (85): 34-9. [in Ukrainian]. Mode access: http://tests.ifnu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=104539
2. Willis-Owen C.A., Konyves A., Martin D.K. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases // J. Bone Joint Surg. Br. 2010; 92 (8):1128-33. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B8.24333>
3. Schweizer M., Perencevich E., McDanel J., et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and metaanalysis // BMJ. 2013; 346: f2743. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2743>.
4. Bidnenko S.I., Liutko O.B., Gerasimenko S.I. [Microbiological aspects of the development of rheumatoid arthritis] // Ukrainian Rheumatological Journal. 2007; 4 (30): 59-63. [in Ukrainian]. URL: <http://www.rheumatology.kiev.ua/pdf/30/480.pdf>
5. Dusad A., Pedro S., Mikuls T.R., Hartman C.W., Garvin K.L., O'Dell J.R., Michaud K. Impact of Total Knee Arthroplasty as Assessed Using Patient-Reported Pain and Health-Related Quality of Life Indices: Rheumatoid Arthritis Versus Osteoarthritis // Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (9): 2503-11. <https://doi.org/10.1002/art.39221>
6. Astakhova V.S. Osteogenic cells – the precursors of human bone marrow. – Kiev: Fenix, 2000. 176 c.
7. Maslyanko R.P., Lavrov P.Yu. Microflora of body biotopes in the system of immune homeostasis // Scientific Bulletin of Lviv National University of Veterinary Medicine. S.Z. Gzycki. Part 1. 2013; 15 (3): 222-8. [in Ukrainian]. URL: <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/issue/view/31/31>
8. Gerasimenko S.I., Liutko O.B., Guzhevsky I.V., Gerasimenko AS Contamination of bone tissue and the risk of septic complications in knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis // Collection of scientific papers on materials of the All-Ukrainian Scientific-Practical Conference «Modern Research in Orthopedics and Traumatology». KharkivХарків. 14-15.04.2016. P. 120. [in Ukrainian].
9. Grigorovsky V.V., Liutko O.B., Panchenko L.M., Gerasimenko A.S. Correlation dependences of histomorphometric indices of head spongiosis and distal femur epiphysis, some clinical and laboratory data in patients with rheumatoid arthritis // Proceedings of the 17th Congress of Orthopedists – Traumatologists of Ukraine. 2016. P. 223-5. [in Ukrainian]. Mode access: http://www.irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=U-JRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_

- S 2 1 P 0 3 = F I L A = & 2 _ S 2 1 S T R = j n a m - nu_2016_22_3-4_21
10. Boric K.J., Lau E., Kurtz S., et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012; 94 (9): 794-800. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00072>
 11. Schrama J.C., Espehang B., Hallan G., Engesaeter L.B., Furnes O., Havelin L.I., Fevang B.T. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register / *J.C. Schrama // Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010; 62 (4): 473-9. <https://doi.org/10.1002/acr.20036>
 12. Cordtz R.L., Zobbe K., Højgaard P., Kristensen L.E., Overgaard S., Odgaard A., Lindegaard H., Dreyer L. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers / *R.L. Cordtz // Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (2): 281-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212339>

INFLUENCE OF MICROBIAL CONTAMINATION OF BONE TISSUE ON ITS REGENERATOR POTENTIAL IN TOTAL ARTROPLASTY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O Liutko, L Panchenko, S Gerasimenko, M Polulyakh, A Babko, S Gerasimenko, E Avtomeenko

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Relevance. Total arthroplasty of large joints in patients with RA in some cases lead to the development of infectious postoperative complications. Treatment of patients with systemic inflammatory pathology of the connective tissue - the process is long and has certain features. Among others, we were interested in the persistence of an autoimmune inflammatory process and associated pathologies, including osteopenia or osteoporosis. Therefore, research into the effects of microbial contamination on bone repair processes is relevant.

Objective. To identify correlation relationships between bone regenerative potential and microbial factor in identical biopsies of surgical material from RA patients with primary total endoprosthesis (PTE) and to determine their effect on surgical results

Materials and methods. The data of microbiological researches of operative material after 151 surgical interventions from 118 patients with RA about PTE of joints (337 samples), executed according to the operating methods, are analyzed. 280 bone marrow specimens were examined and 400 cultures of bone marrow stromal fibroblasts were grown from these patients.

Results. Microorganisms in the culture from surgical material were isolated in 55.4% of RA patients with knee and hip joints PTE. The nature of the microflora was determined: these are staphylococci, streptococci, *Corynebacterium* spp., Anaerobic non-spore-forming, gram-negative microorganisms. There is a strong (almost functional) linear inverse correlation (coefficient $r = -0.98$) between osteogenic activity of bone marrow stromal bone marrow cells and data from microbiological studies of surgical material in patients with RA. Contamination of bone spongiosis by microorganisms is likely to reduce the activity of colony-forming units of bone marrow fibroblasts by an average of 81.0% in the depression, by 53.0% in the femoral head and by 64.8% in the intervertebral area. Microbial contamination inhibits osteogenic potential by an average of 30.4%, or almost 2 times, revealing one of the mechanisms of occurrence of probable complications and directing measures for their prevention (changes in postoperative antibiotic therapy).

Conclusion. The higher the contamination with microorganisms, the lower the osteogenic activity of bone marrow stromal cells of bones forming the knee and hip joints in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, endoprosthesis, bone marrow stromal cells, bone tissue regenerative potential, microbial factor, prognosis

ВЛИЯНИЕ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ЕЕ РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Лютко О.Б., Панченко Л.М., Герасименко С.И., Полулях М.В., Бабко А.М., Герасименко А.С., Автосеенко Е.М.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

Актуальность. Оперативные вмешательства по поводу ТЭП крупных суставов у больных РА в части случаев приводят к развитию инфекционных послеоперационных осложнений. Лечение больных с системной воспалительной патологией соединительной ткани - процесс длительный и имеет определенные особенности. Среди других нас заинтересовали наличие персистирующего аутоиммунного воспалительного процесса и сопутствующих патологий, среди которых остеопения или остеопороз. Поэтому актуальными являются исследования влияния микробной контаминации на процессы реновации кости.

Цель: выявление корреляционных связей между регенераторным потенциалом костной ткани и микробным фактором в идентичных биоптатах операционного материала от больных РА при первичном тотальном эндопротезировании (ТЭП) и определение их влияния на результаты хирургического лечения.

Матеріали и методи. Проанализированы данные микробиологических исследований операционного материала после 151 оперативного вмешательства от 118 больных РА по поводу ТЭП суставов (337 образцов), выполненных согласно действующих методик. Исследовано 280 образцов костного мозга и выращено 400 культур стромальных фибробластов костного мозга от указанных больных.

Результаты. Микроорганизмы в культуре с операционного материала были выделены у 55,4% больных РА с ТЭП коленного и тазобедренного суставов. Определен характер микрофлоры: это стафилококки, стрептококки, *Corynebacterium* spp., анаэробные неспорообразующие, грамотрицательные микроорганизмы. Существует сильная (почти функциональная) линейная обратная корреляция (коэффициент $r = -0,98$) между остеогенной активностью стволовых стромальных клеток костного мозга (ССК КМ) костей, образующих коленный сустав и данными микробиологических исследований операционного материала больных РА. Обнаруженная контаминация микроорганизмами спонгиозы костей достоверно снижает показатели активности колониеобразующих единиц фибробластов костного мозга в среднем на 81,0% во впадине, на 53,0% в головке бедренной кости и на 64,8% в межвертельном участке. Микробная контаминация подавляет остеогенный потенциал в среднем на 30,4%, или почти в 2 раза, что раскрывает один из механизмов возникновения возможных осложнений и направляет меры по их профилактике (изменений послеоперационной антибиотикотерапии).

Выводы. Чем выше контаминация микроорганизмами, тем ниже остеогенная активность ССК КМ костей, образующих коленный и тазобедренный суставы у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндопротезирование, стволовые стромальные клетки костного мозга, регенераторный потенциал костной ткани, микробный фактор, прогнозирование