

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА ОРТОПЕДІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

САБАДОШ ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ

УДК: 616.7-002.3-031.84-02::[615.032.73:615.357]:57.084(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ
ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ АРТРИТІВ ПІСЛЯ
ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ
ПРЕПАРАТІВ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНА РОБОТА)

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина»

14.01.21 «Травматологія та ортопедія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Сабадош В.І.

Науковий керівник:

Грицай Микола Павлович

доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Сабадош В.І. **Перебіг та лікування інфекційних артритів після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів (експериментально-клінічна робота).** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» (222 – Медицина). – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, 2025.

Дисертаційна робота затверджена на засіданні вченої ради в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» та є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (державний реєстраційний номер 0119U003163).

Дисертаційна робота ґрунтується на аналізі матеріалу експериментального дослідження та клінічних випадків пацієнтів присвячена актуальному на даний час питанню, а саме інфекційним процесам (артритам), що зустрічаються в клінічній практиці, виникнення яких пов'язане з локальним застосуванням глюкокортикоїдних препаратів.

Для визначення основних особливостей етіопатогенезу було заплановано та проведено експериментальне дослідження на щурах з внутрішньосуглобовим введенням глюкокортикоїда та інфекційного агента окремо і в комбінації:

- визначали обов'язковість та частоту розвитку інфекційного процесу в тканинах;
- вивчали морфологічні зміни тканин, морфометричні показники, які відображають стан патологічних процесів у суглобі або в навколосуглобових тканинах;
- визначали рівень гострофазних білків в сироватці крові дослідних тварин (церулоплазмін, гаптоглобін, С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитонін), які є маркерами, що характеризують запальний процес і корелюють з активністю захворювання;

- аналізували рентгенологічні зміни в суглобах (звуження суглобової щілини, деструкція суглобової поверхні, лізис субхондральної кісткової тканини в деяких випадках).

Методику проведення експерименту узгоджено з етичним комітетом установи. Всі тварини знаходилися під наглядом ветеринарного лікаря у стандартних умовах акредитованого віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України із дотриманням загальних принципів біоетики відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) при природному циклі світ/темрява. Мали вільний доступ до води. Тварин виводили з експерименту в стані глибокого дієтилового ефірного інгаляційного наркозу.

Вибірку для дослідження склали 95 білих щурів-самців лінії Вістар масою 250-300 г.

Тварин було розподілені по групам:

I – (контроль) щури перебували на стандартній дієті віварію та умовах – 5 тварин.

II – проведено локальне введення 0,02 мл розчину бетаметазону (глюкокортикостероїда) у порожнину суглоба через наднадколінкову сумку (*bursa suprapatellaris*) через день три або сім разів (ін'єкцій) – 30 тварин.

III – локальне пряме інфікування синовіального середовища колінного суглоба патогенним золотистим стафілококом 10^8 (штам 209) 0,02 мл суспензії у разовій дозі 2×10^6 мікробних тіл вводили в порожнину суглоба ін'єкцією через наднадколінкову сумку – 30 тварин. Інокуляцію суспензії золотистого стафілокока здійснювали через день три або сім разів.

IV – поперемінно робили ін'єкції через наднадколінкову сумку 0,02 мл розчину бетаметазону і 0,02 мл суспензії стафілокока концентрації 10^8 у 1 мл у разовій дозі 2×10^6 мікробних тіл через день у порожнину суглоба три або сім разів – 30 тварин.

Додатково кожен групу щурів було розділено на дві підгрупи з триразовим та семиразовим введенням, кратність введення глюкокортикоїдних препаратів щурам найбільш наближено до кратності застосування глюкокортикоїдних препаратів у пацієнтів з артритом, які зустрічались в клінічній практиці. Тварин які перебували в експерименті виводили на 3 добу та 14 добу після останнього введення препарату чи суспензії стафілокока. Ці терміни виведення найбільше наближені до гострого та хронічного процесу у людини з артритом після введення глюкокортикоїдних препаратів.

Експериментальні дані підкріплені даними клінічної частини дослідження, яка ґрунтувалася на аналізі, вивченні, порівнянні - анамнестичних, клінічних даних, результатів лабораторних, інструментальних обстежень, мікробіологічних/бактеріологічних досліджень 73 пацієнтів. З них 37 випадків інфекційних ускладнень, які розвинулися після внутрішньосуглобово введення глюкокортикоїдних препаратів (група 1 дослідна) порівняні з 35 випадками бактеріальних артритів (група 2 контрольна), які виникли при гематогенному інфікуванні суглоба. Також проведено порівняння результатів імунологічних досліджень 26 випадків дослідної групи після локального введення глюкокортикоїдних препаратів з 17 випадками контрольної групи (гематогенний септичний артрит). Виконано патоморфологічне дослідження та проаналізовані їх результати у пацієнтів дослідної та контрольної груп.

Основні результати дослідження показали, що більшість випадків інфекційного артрити, спричиненого локальними ін'єкціями глюкокортикоїдів, залежали від способу введення препарату. Вони мали гострий перебіг із вираженими симптомами місцевого та загального запалення, а також супроводжувалися значними змінами в імунних показниках.

Для оцінки результатів граничний рівень похибки прийнято на рівні не більше 5% ($p < 0,05$).

А також з'ясувалось, що в процесі дослідження в групах отримали наступні відмінності:

- При порівнянні за статтю та віковим цензом груп з інфекцією після локального введення глюкокортикостероїдів та гематогенними бактеріальними артритидами, ми виявили статистично достовірну значущу ($p=0,004$) перевагу жінок (60,5%) після локального введення глюкокортикостероїдів та чоловіків (80%) з бактеріальними артритидами.
- визначили статистично значиму різницю ($p=0,014$) показника середньої тривалості захворювання з інфекцією після локального введення глюкокортикостероїдів (в середньому 149 днів), ніж бактеріальний артрит (в середньому 269 днів).
- При інфекції внаслідок локального введення глюкокортикостероїдів процес швидко, за даними наших досліджень, переходив у хронічний процес (47,37%), а з бактеріальними артритидами переважали хворі як з гострим процесом, так і з загостреннями після неефективних спроб оперативного лікування (54,3%) (після дебрідменту суглоба без його резекції) ($p=0,0001$).
- При порівнянні груп за активністю запального процесу є статистично значима різниця ($p=0,0001$). В групі пацієнтів з інфекцією після локального введення глюкокортикостероїдів переважала фаза нестійкої ремісії або хронічний інфекційний процес в суглобі (47,37%), при гематогенному бактеріальному артриті переважала активна фаза (54,3%).
- Наявна різниця між групами при порівнянні супутньої патології та виявленню переважання дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів в групі локального введення глюкокортикостероїдів в колінний суглоб (57,89%) проти (12,5%) в групі з гематогенним бактеріальним артритом колінного суглоба ($p=0,030$).
- За результатами проведеного мікробіологічного дослідження – у пацієнтів переважала грам – позитивна мікрофлора 85,1 %. В групі після проведеного мікробіологічного дослідження виявлено, що в групі після локального введення глюкокортикостероїдів *Staphylococcus aureus* становив - 49 % випадків, а в групі з гематогенним бактеріальним артритом - 31%. При

аналізі випадків після локального введення глюкокортикостероїдів Грам – негативну резистентну мікрофлору виділено у 6 %, та при гематогенних артритах - у 22%. Як відомо, грам-негативна мікрофлора в суглобі при бактеріальних артритах є результатом попереднього лікування та внутрішньолікарняного інфікування.

- При проведенні імунологічного дослідження встановлено різницю показників у хворих з інфекцією суглобів після місцевого введення глюкокортикоїдних препаратів - вірогідне ($p < 0,05$) зниження кількості Т-лімфоцитів (CD3+), причому не тільки відносної, але й абсолютної кількості та їх субпопуляцій: Т-хелперів та Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів.

На момент госпіталізації в клініку інфекційний процес був виявлений у 11 (29,73 %) пацієнтів в гострій стадії, 16 (43,24 %) – підгострій, та ще у 10 (27,03 %) – хронічній стадії (активна норицева фаза).

Локальний запальний процес у кістках та суглобах відбувається на фоні змінених імунологічних та гематологічних показників: зниженні клітинних чинників імунітету – CD3+, CD4+, CD8+-лімфоцитів, гуморальних факторів захисту – IgA, IgM, IgG, підвищенні рівнів циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), кількості тромбоцитів та ШОЕ. Динамічне спостереження засвідчило, що ми маємо справу не тільки з локальним процесом, але й із системною запальною реакцією. Через 2 тижні після оперативного видалення гнійно-запального вогнища спостерігали поглиблення виявлених раніше клітинних порушень на тлі збережених високих показників ЦІК, тромбоцитів та ШОЕ. Ці показники при локалізованому запальному процесі мають тенденцію до зниження після ліквідації вогнища інфекції, а при системному запаленні – їх рівень залишається високим або навіть продовжує зростати.

В клінічній частині роботи при дослідженні патоморфологічних змін та ступеня вираженості інфекційного процесу у гістологічному дослідженні виявлено порушення в тканинах суглобової капсули, хрящі суглобових виростків кісток, які утворюють колінний суглоб.

В результаті дослідження було обґрунтовано низку рекомендацій для клінічної практики, що стосуються профілактики інфекцій при застосуванні глюкокортикоїдних препаратів (ГК) та хірургічного лікування вже наявних інфекційних артритів. Перед внутрішньосуглобовим введенням глюкокортикоїдних препаратів з профілактичною метою, окрім візуальної оцінки вмісту суглоба, доцільним є проведення експрес-тесту визначення рівня лейкоцитарної естерази в синовіальній рідині.

При хірургічному лікуванні інфекційних артритів варто дотримуватися певної послідовності оперативного втручання

- Перший етап (ранній, малоінвазивний): застосування малоінвазивного дебридменту суглоба (видалення патологічного вмісту через невеликі доступи з подальшим дрениванням або іригацією суглоба).
- Другий етап (широка артротомія): якщо перший етап неефективний, застосовують широку артротомію, яка полягає у синовектомії (видаленні синовіальної оболонки) та некректомії (видаленні мертвих тканин).
- Третій етап (радикальний): у важких випадках застосовують артротомію з синовектомією та резекцією суглобових кінців кісток. При цьому використовують цементні спейсери, насичені антибіотиками. Після проводиться ендопротезуванням суглоба.

Ключові слова.

Глюкокортикостероїди, бактеріальний артрит, ін'єкції глюкокортикоїдів, колінний суглоб, кульшовий суглоб, остеоартроз, інфекційні ураження суглобів, експеримент на тваринах, суглобовий хрящ, хірургічне лікування, дебридмент, остеоартрит, білки крові, плазма, центрифугування.

ABSTRACT

Sabadosh V.I. The progress and treatment of infectious arthritis after intra-articular medication of glucocorticosteroids (experimental and clinical work). – Qualifying scientific work in the right of a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 14.01.21 "Traumatology and Orthopedics" (222 - Medicine). - State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2025.

The scientific work was approved at the meeting of the Academic Council at the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and is a part of the scientific research work of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (state registration number 0119U003163).

The scientific work is based on the analysis of the materials of the experimental study and clinical cases of patients and is devoted to a currently relevant issue, namely infectious processes (arthritis) that occur in clinical practice, the occurrence of which is associated with the local use of glucocorticosteroids.

To determine the main features of etiopathogenesis, an experimental study was planned and conducted on rats with intra-articular medication of glucocorticosteroids and infectious agent separately and in combination:

- It was determined the necessity and frequency of the development of the infectious process in the tissues;
- It was studied morphological changes in tissues, morphometric indicators that reflect the state of pathological processes in the joint or in periarticular tissues;
- It was determined the level of acute phase proteins in the blood serum of experimental animals (ceruloplasmin, haptoglobin, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin), which are markers that characterize the inflammatory process and correlate with the activity of the disease;
- It was analyzed radiological changes in the joints (narrowing of the joint space, destruction of the articular surface, lysis of subchondral bone tissue in some cases).

The methodology of the experiment was agreed with the ethics committee of the state institution. All animals were under the supervision of a veterinarian in standard conditions of an accredited vivarium of the Institute of Physiology named after O.O. Bogomolets of the NAS of Ukraine in compliance with the general principles of bioethics in accordance with the international principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) under a natural light/dark cycle. They had free access to water. The animals were removed from the experiment in a state of deep diethylether inhalation anesthesia. The sample for the study consisted of 95 white male Wistar rats weighing 250-300 g.

The sample for the study consisted of 95 white male Wistar rats weighing 250-300 g.

The animals were divided into groups:

I – (control) rats were on a standard vivarium diet and conditions – 5 animals.

II – local injection of 0.02 ml of betamethasone solution (glucocorticosteroid) into the joint cavity through the suprapatellar bursa (bursa suprapatellaris) was performed three or seven times a day (injections) – 30 animals.

III – local direct infection of the synovial environment of the knee joint with pathogenic *Staphylococcus aureus* 108 (strain 209) 0.02 ml of suspension in a single dose of 2×10^6 microbial bodies was injected into the joint cavity by injection through the suprapatellar bursa – 30 animals. Injection of the suspension of *Staphylococcus aureus* was carried out every other day three or seven times.

IV – injections were alternately made through the suprapatellar bag of 0.02 ml of betamethasone solution and 0.02 ml of staphylococcus suspension with a concentration of 108 in 1 ml in a single dose of 2×10^6 microbial bodies every other day into the joint cavity three or seven times – 30 animals.

Additionally, each group of rats was divided into two subgroups with three-fold and seven-fold medication, the frequency of giving of glucocorticosteroids to rats was most similar to the frequency of use of glucocorticosteroids in patients with arthritis, which were encountered in clinical practice. Animals that were in the experiment were

removed on the 3rd day and 14th day after the last medication of the drug or staphylococcus suspension. These withdrawal terms are most similar to the acute and chronic process in humans with arthritis after the medication of glucocorticosteroids.

Experimental data are supported by data from the clinical part of the research, which was based on the analysis, study, comparison of anamnestic, clinical data, results of laboratory, instrumental examinations, microbiological/bacteriological studies of 73 patients. Of these, 37 cases of infectious complications that developed after intra-articular medication of glucocorticosteroids (group 1 experimental) were compared with 35 cases of bacterial arthritis (group 2 control), which occurred with hematogenous infection of the joint. Also, the results of immunological studies of 26 cases of the experimental group after local medication of glucocorticosteroids were compared with 17 cases of the control group (hematogenous septic arthritis). A pathomorphological study was performed and their results were analyzed in patients of the experimental and control groups.

The main outcomes of the research showed that most cases of infectious arthritis caused by local injections of glucocorticoids depended on the method of medication of the drug. They had an acute course with pronounced symptoms of local and general inflammation, and were also accompanied by significant changes in immune parameters.

To evaluate the results, the margin of error was set at no more than 5% ($p < 0.05$).

It was also found that during the investigation, the following differences were obtained in the groups:

- When comparing groups by gender and age with infection after local administration of glucocorticosteroids and hematogenous bacterial arthritis, we found a statistically significant ($p = 0.004$) advantage of women (60.5%) after local medication of glucocorticosteroids and men (80%) with bacterial arthritis.

- we identified a statistically significant difference ($p = 0.014$) in the average duration of the disease with infection after local medication of glucocorticosteroids (average 149 days) than bacterial arthritis (average 269 days).

- In case of infection due to local medication of glucocorticosteroids, the process quickly, according to our research, turned into a chronic process (47.37%), and with

bacterial arthritis, patients with both an acute process and exacerbations after ineffective attempts at surgical treatment (54.3%) (after joint debridement without its resection) prevailed ($p=0.0001$).

- When comparing groups by the activity of the inflammatory process, there is a statistically significant difference ($p=0.0001$). In the group of patients with infection after local medication of glucocorticosteroids, the phase of unstable remission or chronic infectious process in the joint prevailed (47.37%), in hematogenous bacterial arthritis, the active phase prevailed (54.3%).

- There is a difference between the groups when comparing concomitant pathology and the prevalence of degenerative-dystrophic joint diseases was revealed in the group of local medication of glucocorticosteroids into the knee joint (57.89%) versus (12.5%) in the group with hematogenous bacterial arthritis of the knee joint ($p=0.030$).

- According to the results of the microbiological study, gram-positive microflora prevailed in patients 85.1%. In the group after the microbiological study, it was found that in the group after local medication of glucocorticosteroids *Staphylococcus aureus* was - 49% of cases, and in the group with hematogenous bacterial arthritis - 31%. When analyzing cases after local medication of glucocorticosteroids, Gram-negative resistant microflora was isolated in 6%, and in hematogenous arthritis - in 22%. It is known that gram-negative microflora in the joint in bacterial arthritis is the result of previous treatment and hospital infection.

- During immunological research a difference in indicators was found in patients with joint infection after local medication of glucocorticosteroids- a significant ($p<0.05$) decrease in the number of T-lymphocytes (CD3+), not only in relative, but also in absolute numbers and their subpopulations: T-helpers and T-suppressors/cytotoxic lymphocytes.

At the time of hospitalization in the clinic, the infectious process was detected in 11 (29.73%) patients in the acute stage, 16 (43.24%) - in the subacute stage, and in another 10 (27.03%) - in the chronic stage (active fistula phase).

The local inflammatory process in bones and joints occurs against the background of altered immunological and hematological indicators: a decrease in cellular immunity

factors - CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes, humoral defense factors - IgA, IgM, IgG, an increase in the levels of circulating immune complexes (CIC), the number of platelets and ESR. Dynamic observation showed that we are dealing not only with a local process, but also with a systemic inflammatory reaction. 2 weeks after surgical removal of the purulent-inflammatory focus, a deepening of previously detected cellular disorders was observed against the background of preserved high CIC, platelets and ESR indicators. These indicators in a local inflammatory process tend to decrease after the elimination of the focus of infection, and in systemic inflammation - their level remains high or even continues to increase.

In the clinical part of the investigation, when studying pathomorphological changes and the severity of the infectious process, histological examination revealed abnormalities in the tissues of the joint capsule, cartilage of the articular condyles of the bones that form the knee joint.

As a result of the research, a number of recommendations for clinical practice were substantiated, relating to the prevention of infections when using glucocorticosteroids (GC) and surgical treatment of existing infectious arthritis. Before intra-articular medication of glucocorticosteroids for prophylactic purposes, in addition to visual assessment of the contents of the joint, it is advisable to perform a rapid test to determine the level of leukocyte esterase in the synovial fluid.

In the surgical treatment of infectious arthritis, it is necessary following a certain sequence of surgical intervention

- The first stage (early, minimally invasive): the use of minimally invasive joint debridement (removal of pathological contents through small accesses with subsequent drainage or irrigation of the joint).
- Second stage (wide arthrotomy): if the first stage is ineffective, wide arthrotomy is used, which consists of synovectomy (removal of the synovial membrane) and necrectomy (removal of dead tissue).
- Third stage (radical): in severe cases, arthrotomy with synovectomy and resection of the articular ends of the bones is used. In this case, cement spacers saturated with antibiotics are used. After that, joint replacement is performed.

Keywords.

Glucocorticosteroids, bacterial arthritis, glucocorticoid injections, knee joint, hip joint, local medication of glucocorticosteroids, infectious joint lesions, inflammation, animal experiment, articular cartilage, surgical treatment, debridement, osteoarthritis, blood proteins, osteoarthritis.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Патент:** Грицай М. П. [UA], Сабадош В. І. [UA], Колов Г. Б. (UA), патентовласник ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних НАУК України» (UA). Спосіб моделювання інфекційного артриту. Патент № 152156 (UA), МПК (2006.01) G09B23/28; № u202201702, заяв. 25.05.2022, № Бюл.№ 44, 02.11.2022. *(Здобувач проводив патентний пошук та виконував написання патенту під наглядом та рецензуванням наукового керівника).*

2. **Scopus:** Грицай М., Григоровський В., Цокало В., Сабадош В., Кузуб Т. Септичні ускладнення після застосування глюкокортикоїдів (Результати клініко-лабораторного та патоморфологічного дослідження). Ортопедія травматологія та протезування. (2024). (2), 54–60. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024254-60>.

(Здобувач проводив набір клінічного матеріалу історій хвороб пацієнтів які проводили лікування у відділенні кістково – гнійної хірургії ДУ «ІТО НАМН України», зробив чорновий варіант статті та після редакції керівника подав до друку журналу, проводив виправленні помилок з науковим керівником після рецензування статті).

3. **WebOfScience / Scopus:** S.M. Magomedov, Yu.V. Polyachenko, N.P. Hrystai, I.G. Lytovka, V.I. Sabadash, T.A. Kuzub, L.V. Polishchuk. Effect of flosteron on the content of acute-phase proteins and procalcitonin in infectious arthritis in rats. Fiziol. Zh. 2021; 67(5): 39-43. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.05.039>. *(Здобувач проводив експеримент та забір матеріалу після виведення з експерименту тварин, проводив статистичну обробку показників отриманих після проведення біохімічного аналізу крові, подавав статтю в журнал для друку).*

4. Magomedov S., Litovka I.H., Hrystai N.P., Sabadosh V.I, Kuzub T.A. Polishchuk L.V. Efficiency of determination of acute phase proteins and procalcitonin under the conditions of experimental infectious arthritismice//Biotechnologia acta, 2022. – V.15, N5:58-62. <https://doi.org/10.15407/biotech15.05.058>. *(Здобувач проводив збір літературних джерел для статті).*

5. Н.О. Дехтяренко, Л.М. Панченко, М.П. Грицай, О.М. Ліненко, В.І. Сабадош, К.М. Салманова. Аналіз деяких імунологічних аспектів інфекційних уражень суглобів, які розвинулися внаслідок внутрішньосуглобових введень глюкокортикоїдних препаратів. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2021, № 4: 21-27. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2021-111-4-21-27>. *(Здобувач проводив набір клінічного матеріалу історій хвороб пацієнтів які проводили лікування у відділені кістково – гнійної хірургії ДУ «ІТО НАМН України», проводив пошук літературних джерел для статті, подавав статтю до друку в журнал).*

6. Н.О. Дехтяренко, Л.М. Панченко, М.П. Грицай, О.М. Ліненко, В.І. Сабадош, А.С. Гордій. Порівняльний аналіз імунологічних та гематологічних показників хворих із септичним артритом після внутрішньосуглобового введення глюкокортикостероїдних препаратів. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2022, № 3: 42-48. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-114-3-42-48>. *(Здобувач проводив набір клінічного матеріалу історій хвороб пацієнтів для проведення статистичного аналізу матеріалу, проводив пошук літературних джерел для статті, подавав статтю в друк).*

7. С. Магомедов, Ю.В. Поляченко, М.П. Грицай, І.Г. Літовка, Сабадаш В.І., Т.А. Кузуб, Л. В. Поліщук. Визначення гострофазних білків і прокальцитоніну за умов моделювання інфекційного артриту. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2022, № 3: 32-38. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-114-3-32-38>. *(Здобувач проводив експеримент та забір матеріалу після виведення з експерименту тварин, проводив пошук літературних джерел для статті, подавав статтю в журнал для друку).*

8. Грицай М., Цокало В., Колов Г., Сабадош В. Клінічні особливості перебігу інфекції опорно-рухового апарату після місцевого застосування глюкокортикостероїдів. *TERRA ORTHOPAEDICA*, вип. 1(112), Липень 2022, с. 38-45, doi:10.37647/0132-2486-2022-112-1-38-45. *(Здобувач проводив набір клінічного матеріалу історій хвороб пацієнтів, написав чорновий варіант статті, проводив пошук літературних джерел для статті, подавав статтю до друку в журнал).*

9. **Scopus:** С. Магомедов, Ю. В. Поляченко, М. П. Грицай, І. Г. Літовка, В. І. Сабадош, Н. О. Дехтеренко, Т. А. Кузуб. Інтерлейкін-6 та білки гострої фази як біомаркери септичного остеоартриту. Ортопедія, травматологія та протезування. 2025. № 2, ст. 66-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872025266-70>.

(Здобувач проводив набір клінічного матеріалу історій хвороб пацієнтів, проводив пошук літературних джерел для статті, подавав статтю до друку в журнал).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	14
ЗМІСТ	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ АРТРИТІВ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1. Методика проведення експериментального дослідження	50
2.1.1 Методика гістологічного дослідження в експерименті	53
2.1.2 Рентгенологічне дослідження в експерименті	55
2.1.3 Методика біохімічного дослідження в експерименті	55
2.2. Методи клінічного дослідження	55
2.3. Статистичні методи дослідження	64
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ (особливості перебігу інфекційного процесу після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів в експерименті).....	65
3.1. Результати патоморфологічного дослідження після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів в експерименті	65
3.2. Результати біохімічного дослідження сироватки крові в експерименті на щурах	78
3.3. Результати рентгенологічного дослідження після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів в експерименті	85
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ	90

4.1. Особливості виникнення інфекційних ускладнень після локального введення глюкокортикоїдних препаратів	90
4.2. Порівняння двох груп з артритом після гормонального введення та бактеріально-септичних артритів	95
4.3 Порівняльна характеристика груп з артритом колінного суглобу..	98
РОЗДІЛ 5. ЛАБОРАТОРНА ЧАСТИНА (Клінічне дослідження)	101
5.1. Мікробіологічне дослідження	107
5.2. Імунологічне дослідження	112
5.3. Патоморфологічне дослідження пацієнтів	117
РОЗДІЛ 6. Результати та тактика хірургічного лікування	128
6.1 Результати хірургічного лікування пацієнтів після локального введення глюкокортикоїдних препаратів.....	128
6.2 Результати порівняння хірургічного лікування пацієнтів після локального введення глюкокортикоїдних препаратів та при бактеріальних артритах.....	134
УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	137
ВИСНОВКИ	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	143
ДОДАТОК 1	154
Апробація отриманих результатів	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗФ – апарат зовнішньої фіксації
ВСІГК - внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів
ГК – глюкокортикостероїд
ІА - інфекційний артрит
ІГК – Ін'єкції глюкокортикостероїдів
ІОА – інфекційний остеоартрит
ІОХВ - інфекція області хірургічного втручання
КС – колінний суглоб
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ОА – Остеоартрит
ПКТ – прокальцитонін
РА - ревматоїдний артрит
СА- септичний артрит
СРБ - С-реактивний білок
ТАКС - тотальна артропластика кульшового суглоба
ЦІК – Циркулюючий імунний комплекс
ШПО - швидко прогресуючий остеоартрит
ШОЄ – Швидкість осідання еритроцитів
CCI - Charlson Comorbidity Index (Індекс коморбідності Чарлсона)
СМС - класифікація Cierny-Mader
CS - Constant Score
CD 3+ - лімфоцити – загальні Т-лімфоцити
CD 4+ - лімфоцити - Т-лімфоцити хелпери/індуктори
CD 8+ - лімфоцити - Т-лімфоцити супресори /цитотоксичні Т-лімфоцит
KSS - Knee Society Score
MRSA- Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
PJI - Periprosthetic Joint Infection - Перипротезна інфекція суглоба

ВСТУП

Актуальність теми. Септичний артрит (СА) – гостре, швидко прогресуюче, запальне, деструктивне ураження суглоба, спричинене прямою інвазією мікроорганізмів у його порожнину з первинних вогнищ або при відкритій травмі (проколі) суглоба. Поширеність СА становить 4–12 на 100 тис. пацієнтів спостереження, при цьому смертність у стаціонарі від СА становить 11–19%. [1]

Реплікація бактерій у суглобі та наслідки цього запального процесу можуть призвести до швидкого локального руйнування суглоба, що іноді супроводжується також і розвитком системної інфекції. Незважаючи на застосування антибіотиків, порушення функції суглоба після перенесеного СА відзначають у 24–33%. [1]

У зв'язку із зростаючою кількістю хворих із патологією опорно-рухового апарату, питання стандартизації та вдосконалення методики локальної ін'єкційної терапії не втрачають своєї актуальності [2]

В практичній ортопедії та травматології активно застосовується локальне введення гормональних препаратів при лікуванні запальних та дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату [3-6]. Цей метод впливу на патологічний процес дозволяє в більшості випадків отримати швидкий позитивних результат, та широко застосовується в практичній діяльності лікарів різних спеціальностей. Здатність глюкокортикоїдів (ГК) пригнічувати синтез простагландинів та запальні реакції на клітинному рівні, забезпечує стійку протизапальну та знеболювальну дію в місці введення. Процедура зазвичай виконується ортопедичними хірургами та ревматологами у вторинній медичній допомозі, але оскільки роль лікарів загальної практики в лікуванні хронічних захворювань розширюється, ін'єкції в суглоби тепер часто виконують у первинній медичній допомозі. Лікарі зазвичай вважають, що переваги внутрішньосуглобового введення глюкокортикостероїдів (ВСК) у лікуванні остеоартрозу значно переважають ризики ускладнень. Точне внутрішньосуглобове введення не досягається приблизно в 20% ін'єкцій і значно варіюється в залежності від використовуваного анатомічного підходу. Найбільше число внутрішньосуглобових ін'єкцій виконується зазвичай в колінні суглоби,

далі по частоті слідуєть гомілково-стопні і променево-зап'ясткові суглоби та введення в слизові сумки різної локалізації. Нерідко проводяться параартикулярні «блокади» та «блокади» ділянок ентезисів (при епікондилітах, гострих спортивних травмах та різноманітних «синдромах» у спортсменів). [7-9]

У переважної більшості пацієнтів, яким застосовували локальні ін'єкції глюкокортикостероїдів, мали різноманітну супутню патологію. Пацієнт звертається до лікаря з основною скаргою - болем. Лікар не має достатньо часу для обстеження пацієнта або, при великій кількості звернень, достатнього часу для спілкування з пацієнтом, для ретельного збору анамнезу та аналізу супутніх захворювань, які б могли в подальшому сприяти розвитку інфекційних ускладнень. Часто ігноруються показання та протипоказання до застосування ГК препаратів, що призводить не тільки до відсутності ефекту від локального введення ГК, але й до розвитку різного роду місцевих та системних ускладнень. Серед найбільш важких ускладнень – розвиток інфекційного процесу. При застосуванні локальних ін'єкцій глюкокортикостероїдів інфекція може вражати не тільки тканини в місці введення препарату (абсцес, флегмона), суглоб (остеомиєліт, артрит), а може призводити також до важкого сепсису [10]. Частота септичного артриту (СА) після ін'єкцій у кульшовий та колінний суглоб коливається в широкому діапазоні (від 1 на 3000 до значно вищих показників у пацієнтів з обтяженим анамнезом). [10-12]

При аналізі публікацій на тему: «Септичні артрити після локального введення ГК», суттєво відрізняються варіанти клінічної картини та результатів бактеріологічних досліджень. У 55-80% виділяється золотистий стафілокок.[13-14]

Ознаками септичного артриту є: різке підвищення температури тіла до фебрильної, гіперемія шкіри в ділянці суглоба, біль, гіпертрофія синовіальної оболонки з виділенням великої кількості рідини. При використанні ГК-терапії клінічна картина інфекційного артриту може бути стертою. У хворих похилого віку септичний артрит має більш поступовий початок захворювання, збільшення

лабораторних та місцевих ознак запалення, що ускладнює діагностику та в результаті призводить до важкого деструктивного ураження суглоба. [15-16]

Випадки розвитку артриту після ВСВК вивчені недостатньо. Порівняння патоморфологічного дослідження дозволило б більш точно визначити наявність відмінностей (або їхню відсутність) у пацієнтів з групою септичних артритів після ГК та групи гематогенних септичних остеоартритів. Відсутні також дослідження, в яких було б встановлено будь-які кореляційні або асоціативні зв'язки між клінічними та патоморфологічними показниками, у порівняльних групах пацієнтів, де застосовували або не застосовували ін'єкції ГК. [17-21]

Кількість наукових досліджень на тему інфекційних ускладнень після локального введення ГК є незначною, тому багато питань залишаються до цього часу дискусійними або невирішеними. Відсутність єдиного діагностичного та лікувального підходу до застосування ГК у клінічній практиці потребує додаткового аналізу помилок щодо розвитку та перебігу інфекційного артриту після ін'єкцій ГК. Все вищезазначене свідчить про актуальність виконання дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами. Дисертаційна робота виконана на базі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» та є фрагментом науково-дослідної роботи державний реєстраційний № 0119U003163: «Вивчити механізми розвитку та перебіг скелетно-м'язової інфекції при локальному введенні глюкокортикоїдних препаратів (експериментально-клінічне дослідження)».

Мета дослідження: На основі клініко-лабораторних даних та аналізу експериментального дослідження, встановити особливості розвитку, перебігу інфекційних ускладнень після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдів, та оптимізувати лікувально-профілактичні заходи.

Завдання дослідження:

1. Дослідити в експерименті на щурах показники гострофазних білків плазми крові для визначення особливостей проявів інфекційного процесу після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдного препарату.

2. Визначити за даними експерименту на щурах патоморфологічні особливості та частотні відмінності перебігу інфекційно-запальних уражень суглобів в умовах локального застосування глюкокортикоїдних препаратів.

3. На основі аналізу анамнестичних даних та клініко-лабораторно-інструментальних досліджень пацієнтів встановити особливості клінічного перебігу інфекційних артритів після внутрішньосуглобового застосування глюкокортикоїдів.

4. Визначити характер мікрофлори та зміни деяких імунологічних показників у хворих з інфекційними артритами після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів.

5. Порівняти тактику хірургічного лікування септичних артритів після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів та гематогенних артритів.

Об'єкт дослідження – Інфекційний артрит, розвиток якого пов'язаний з локальним введенням глюкокортикоїдних препаратів.

Предмет дослідження – причини, прояви та динаміка перебігу інфекційного процесу після локального введення глюкокортикостероїдів, лабораторні показники, мікрофлора осередку запалення, імунологічне дослідження, патоморфологічне дослідження, лікувальні заходи.

Методи дослідження – експериментальний, клінічний, мікробіологічний, гістологічний, морфометричний, біохімічний, імунологічний, статистичний, рентгенологічний.

Наукова новизна отриманих результатів.

❖ Розроблено експериментальну модель інфекційного артриту в щурів для детального вивчення патоморфологічних та біохімічних процесів в тканинах суглоба, в який проводились ін'єкції глюкокортикостероїдів.

❖ Встановлено за результатами експериментального дослідження, що локальне введення глюкокортикостероїдів не є фактором прямої дії та провідним чинником розвитку інфекційного артриту, а лише сприяє виникненню і прогресуванню септичного артриту, супроводжується більш тяжкими клінічними

проявами.

❖ На підставі клінічного дослідження встановлено, що у пацієнтів після локального введення глюкокортикостероїдів перебіг захворювання є більш довготривалим у зв'язку з пригніченням локального імунітету, тому, відповідно, процес переходить в хронічну стадію захворювання.

❖ Встановлено порушення клітинної та гуморальної ланки імунітету, які є наслідком перебігу та лікування інфекційного запалення суглоба, залежать від наявності у хворих системних супутніх захворювань, що здійснюють «свій внесок» у зміни імунологічної реактивності.

Практичне значення отриманих результатів.

В клінічній практиці часто ігноруються або ж недооцінюється значення вже досить давно обґрунтованих показань і протипоказань для проведення внутрішньосуглобових (локальних) ін'єкцій ГК.

Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів протипоказані при підозрі на інфекцію суглоба або у тих випадках, коли причина захворювання не є ідентифікованою. Варто враховувати супутню патологію таку як цукровий діабет – при якій абсолютно протипоказано проводити ін'єкції. Тому перш ніж робити ін'єкцію в суглоб бажано провести МРТ, або, принаймні, УЗ- дослідження суглоба.

Слід виконувати ін'єкції під УЗД контролем для точного попадання в суглоб препарату.

Дотримуватись проміжку між повторними ін'єкціями препаратів, які мають тривалу дію. Якщо після багаторазового проведення ін'єкцій в суглоб не настало покращення в пацієнта - необхідно провести контрольне МРТ суглоба для оцінки динаміки захворювання та визначення подальшої тактики лікування.

Слід застосовувати експрес тест на лейкоцитарну естеразу. За нашими даними, тест дає можливість об'єктивно визначити відсутність чи наявність інфекційного артрити; у випадку останнього виникає необхідність невідкладного хірургічного лікування, що в кінцевому результаті суттєво зменшить тяжкість та терміни захворювання, вірогідність інвалідизації пацієнта та фінансові витрати

закладу на його лікування. Це підтверджують також дані літературних джерел (Mirghaderi P, Pahlevan-Fallahy MT, Mahmoudi J, Mortazavi SMJ. Determining the accuracy of the leukocyte esterase reagent strip test in the rapid diagnosis of adult septic arthritis. Adv Rheumatol. 2024 Aug 30;64(1):65. doi: 10.1186/s42358-024-00409-4. PMID: 39215379.)

Особистий внесок автора. Дисертація є особистою працею здобувача. Автором дисертаційної роботи особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз особливостей виникнення та перебігу септичного артрити після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдів. Проведено експеримент на 95 щурах. Проведено статистичну обробку отриманих результатів в експерименті (патоморфологічних особливостей перебігу артрити, біохімічних маркерів таких, як С-реактивний білок, гаптоглобін, церулоплазмін, прокальцитонін). Підготовлено препарати кінцівок щурів для рентгенологічного дослідження. Проведено аналіз клінічних даних пацієнтів які були проліковані в клініці кістково-гнійної хірургії з проблемами після ін'єкцій глюкокортикостероїдів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практику відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень були оприлюднені на таких заходах: Засідання ортопедів – травматологів Львівської області, Львів, 18.10.2018 – 19.10.2018 - «Інфекційні ускладнення після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів»; Науково практична конференція наукові читання імені проф. Є.Т. Скляренка «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я», Київ, 18.12.2020 – «Інфекційні ускладнення локального застосування глюкокортикоїдних препаратів: експериментальне моделювання та клінічні паралелі»; Наукові читання імені проф. Є.Т. Скляренка «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я». – Київ, 17.12.2021 р. «До проблеми інфекційних ускладнень локального застосування глюкокортикоїдних препаратів в ортопедичній практиці»; Інфекційні ускладнення після локального введення гормональних препаратів; Фахова школа

для ортопеда травматолога. Частина 7. «Хірургічна інфекція кісток та суглобів» 20.11.2021р.; VI Зимової школа з травматології, Київ, 15.12.2022 -16.12.2022 «Ризики розвитку інфекційного артриту при локальному застосуванні глюкокортикостероїдних препаратів»; Стендова доповідь EBJS 2023 Базель, Швейцарія «Pathomorphological features of the course of infectious and inflammatory lesions of bones and joints under the conditions of local application of glucocorticoids in an experiment on rats»; Вчена рада ДУ «ІТО НАМН України» - (Київ 28.05.2024 р.) - «Аспекти діагностики та лікування артритів після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів; Септичні артрити плечового суглоба: діагностика та лікування «Актуальні питання хірургії верхньої кінцівки», Яремче, 12.09.2024 -13.09.2024 р.; Участь у конференції молодих вчених ДУ «ІТО НАМН України» за 2014 р. – «Інфекційні ускладнення після локального введення гормональних препаратів»; 2017 р. – «Інфекційні ускладнення після локального введення гормональних препаратів (перші дані експериментального дослідження)».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них індексуються у реферативній базі Scopus – 3 статті, у виданнях включених до переліку наукових фахових видань ДАК України МОН – 4 статті.

Отримано патент на корисну модель – (Спосіб моделювання інфекційного артриту. Патент № 152156 (UA), МПК (2006.01) G09B23/28; № u202201702, заяв. 25.05.2022, № Бюл. № 44, 02.11.2022.).

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена українською мовою на 157 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, 6 розділів, висновків. Ілюстрована 41 рисунком і 27-ма таблицями. Список літератури містить 81 джерело інформації (4 кирилицею та 77 латиницею).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ АРТРИТІВ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ ПРЕПАРАТІВ (огляд літератури)

Глюкокортикоїди – це клас стероїдних гормонів, що виробляються наднирниками, основним з яких є кортизол, і мають потужну протизапальну та імуносупресивну дію. Ендогенний кортизон був вперше виділений в 1935 році і синтезувався в 1944 році. У 1948 році д-р Філіп С. Хенч опублікував інформацію про введення кортизона 29-річній жінці, яка була прикута до ліжка через активний ревматоїдний артрит. Через три дні після початку лікування ін'єкціями пацієнтка змогла ходити. Цей випадок був опублікований у 1949 році, а в 1950 році Філіп С. Хенч, Едвард К. Кендалл і Тадеуш Рейхштейн які були нагороджені Нобелівською премією з фізіології та медицини «За відкриття, які стосуються гормонів кори наднирників та їх структури». [22]

ГК отримали широке розповсюдження в медицині із середини ХХ століття, після першого успішного використання кортизолу та гідрокортизону для лікування хворих ревматоїдним артритом (РА) групою американських вчених (P.S. Hench, C. Slocumb, H. Polley, 1948). Результати були вражаючими, через що глюкокортикоїди почали застосовувати з лікувальною метою. [23]

В 1951 р. J. Hollander та ін. вперше ввели гідрокортизон у колінний суглоб хворого РА, що привело не лише до зменшення вираженості артрита але й до покращення загального стану хворого. Через 10 років J. Hollander та ін. (1961), проаналізували результати більше ніж 100 тис. внутрішньосуглобових і навколосуглобових введень ГК. Перевірено 4000 пацієнтів та у підтверджено протизапальний та анальгетичний ефект локальної терапії. В дослідженнях за допомогою магнітно-резонансної томографії було показано, що при РА клінічна ефективність внутрішньосуглобового введення ГК асоціюється зі зменшенням синовіального обсягу рідини та ознак запалення. В даний час ефективність локальної терапії ГК не викликає сумнівів і залежить від ряду факторів, до яких

слід віднести коректну оцінку показань і протипоказань, правильний вибір препарату, його дозування, і, нарешті, техніки проведення маніпуляції та суворого дотримання правил асептики та антисептики [24].

Baine et al. (1967) виявили значно більші поліпшення метильного преднізолону, ніж з преднізолоном, і Dixon et al. (1972) встановили, що триамцинолон приносить незначні переваги з меншою кількістю місцевих побічних ефектів, ніж преднізолон ацетат, але жодне з цих досліджень не використовувало об'єктивної оцінки запалення. Дослідження (Esselinckx et al., 1978) порівнювали 3 внутрішньосуглобові аналоги преднізолону (преднізолон ацетат, преднізолон півалат та преднізолон t-бутил ацетат) у 2-х рівнях дозування, використовуючи інфрачервону кількісну термографію для вимірювання запалення. Зниження рівня кортизолу в плазмі спостерігалось при застосуванні всіх трьох препаратів і було найбільш тривалим при застосуванні препарату тривалої дії. Збільшення дози з 50 мг до 100 мг посилювало протизапальний ефект лише при застосуванні розчинного ацетатного препарату. [25-29]

Світовий досвід застосування локальної ін'єкційної терапії показав, що цілеспрямоване введення глюкокортикостероїдів в запалені суглоби або периартикулярні тканини сприяє надійному та тривалому усуненню хворобливих проявів та збереженню працездатності багатьом пацієнтам і з цієї точки зору може розглядатися як унікальний, незамінний метод лікування. Разом з тим артроцентез, як і будь-яке інше інвазивне втручання, може супроводжуватися розвитком ускладнень. Найбільш серйозним з них є інфекція суглоба. Саме ін'єкційні лікарські засоби можуть мати побічні дії, частіше виникають при недотриманні техніки і частоти введень. У зв'язку з цим, а також враховуючи зростаючу кількість хворих із захворюваннями опорно-рухового апарату, питання стандартизації та вдосконалення методики локальної ін'єкційної терапії не втрачають своєї актуальності. [30]

Залежно від структури глюкокортикоїди розрізняються за тривалістю дії, вираженості протизапальної, мінералокортикоїдної, метаболічної та імуносупресивної активності. Причому, немає прямої кореляції між їх

імуносупресивною і протизапальною дією. Наприклад, дексаметазон має потужний протизапальний ефект і відносно низьку імуносупресивну активність. За тривалістю дії ГК для системного застосування можна розділити на 3 групи [31-32]:

- ГК короткої дії (8-12 год):

- гідрокортизон;
- кортизон;

- ГК середньої тривалості дії (12-36 год):

- преднізолон;
- Метилпреднізолон;
- триамцинолон;

- ГК тривалої дії (36-72 год):

- параметазон;
- бетаметазон;
- дексаметазон.

Депо-глюкокортикоїди характеризуються більш тривалою експозицією (елімінація протягом декількох тижнів). В ортопедії та травматології найчастіше для внутрішньосуглобових ін'єкцій застосовують: гідрокортизон, триамцінолон, бетаметазон, дексаметазон.

Характеристика глюкокортикостероїдів які найчастіше застосовують в ортопедії та травматології для внутрішньосуглобових ін'єкцій:

- Гідрокортизон.

Природний глюкокортикостероїд, по глюкокортикоїдній активності в 4 рази слабший преднізолону, по мінералокортикоїдній в кілька разів перевершує його активність. Як і при застосуванні кортизону, висока ймовірність розвитку набряків, затримки натрію і втрати калію. Особливості застосування: гідрокортизон так само, як і кортизон, не рекомендується застосовувати для фармакодинамічної терапії, особливо у хворих з набряками, гіпертензією, серцевою недостатністю. Застосовується, головним чином, для замісної терапії при первинній та вторинній наднирковій недостатності. При гострій наднирковій

недостатності та інших невідкладних станах препаратом вибору є гідрокортизону гемісукцинат.

Форми випуску: гідрокортизону гемісукцинат, суха речовина або розчин в ампулах і флаконах по 100 і 500 мг; гідрокортизону ацетат, суспензія в ампулах і флаконах по 25 мг / мл.

- Бетаметазон.

Фторований глюкокортикостероїд по силі і тривалості дії близький до дексаметазону. Глюкокортикоїдна активність в 8-10 разів вище, ніж у преднізолону. Не має мінералокортикоїдних властивостей. Дещо слабше, ніж дексаметазон, впливає на вуглеводний обмін. Найбільш відомий препарат бетаметазону фосфат/дипропионат, призначений для внутрішньо м'язового, внутрішньосуглобового і периартикулярного введення. Він складається з двох ефірів, один з яких – фосфат – швидко всмоктується з місця введення і дає швидкий (протягом 30 хвилин) ефект, а інший – дипропіонат – всмоктується повільно, але забезпечує пролонговану дію – до 4 тижнів і більше. Водорозчинний бетаметазона фосфат вводиться внутрішньовенно і субкон'юнктивально.

Форми випуску: таблетки по 0,5 мг (целестон); бетаметазона фосфат, ампули по 1 мл, 3 мг / мл (целестон); бетаметазона ацетат, ампули по 1 мл і флакони по 5 мл, 3 мг / мл (целестон хронодозе); ампули по 1 мл суспензії, що містить 7 мг бетаметазону: 2 мг у вигляді фосфату і 5 мг у вигляді дипропіонату (дипроспан, флостерон).

- Тріамцінолон.

Є фторованим глюкокортикоїдом. Володіє більш сильною (на 20%) і тривалою глюкокортикоїдною дією, ніж преднізолон. Не має мінералокортикоїдної активності. Найчастіше викликає небажані реакції, особливо з боку м'язової тканини («тріамцінолонова» міопатія) і шкіри (стрії, крововилив, гірсутизм).

Форми випуску: таблетки по 2, 4 і 8 мг (фторокорт, кенакорт, полькортолон); триамцінолона ацетонід, суспензія в ампулах по 40 мг/мл

(кеналог, трікорт); триамцинолона гексацетонід, суспензія в ампулах по 20 мг/мл (ледерспан).

- Дексаметазон.

Так само, як і триамцинолон, є фторованим препаратом. Один з найбільш потужних глюкокортикоїдів: в 7 разів сильніше преднізолону по глюкокортикоїдній активності. Не володіє мінералокортикоїдною дією. Викликає сильне пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, виражені порушення вуглеводного, жирового, кальцієвого обміну, психостимулюючу дію, тому не рекомендується призначати його на тривалий термін лікування. Особливості застосування: препарат має деякі особливі показання до застосування: бактеріальний менінгіт; набряк мозку; в офтальмології (кератит, увеїт та інші); профілактика і лікування нудоти і блювоти при хіміотерапії; лікування важкого абстинентного синдрому при алкоголізмі; профілактика синдрому дихальних розладів у недоношених (дексаметазон стимулює синтез сурфактанту в альвеолах легенів); лейкоз (заміна преднізолону на дексаметазон при гострому лімфобластному лейкозі значно знижує частоту ураження центральної нервової системи).

Форми випуску: таблетки по 0,5 і 1,5 мг (даксин, дексазон, кортідекс); дексаметазону фосфат, ампули по 1 і 2 мл, 4 мг/мл (даксин, дексабене, дексазон, сондекс).

Глюкокортикоїди мають могутню терапевтичну активність, що дає можливість швидко отримати позитивну лікувальну динаміку, але в той же час застосування цих препаратів має ряд негативних реакцій та ускладнень. Іноді в хворих виникають небажані реакції при введенні глюкокортикоїдів: біль, тимчасове загострення запального процесу, локальна атрофія і депігментація шкіри при периартикулярних введеннях, частіше при повторних ін'єкціях і застосуванні потужних глюкокортикоїдів з тривалою дією, дегенеративні зміни в суглобі, асептичний некроз кістки, утворення норицевих ходів (якщо по ходу голки залишаються кристали препарату), розрив сухожилля (при випадковому введенні в ахілове сухожилля і сухожилля довгої головки біцепса), пошкодження

нервових стовбурів (n. medianus – при введенні в тунель передпліччя, n. ulnaris – при медіальному епікондиліті). Однак, найбільш серйозними ускладненнями локального застосування глюкокортикоїдів є септичні ускладнення – септичний артрит або періартрит (частота – 1 випадок на 17-50 тисяч ін'єкцій), які можуть розвиватися навіть через 12 тижнів після введення. [33-34]

Інфекція суглоба викликає гостру запальну реакцію, що направляється медіаторами запалення, включаючи сигнали мікробної небезпеки і цитокіни, і супроводжується припливом лейкоцитів. Рекрутування цих запальних клітин залежить від градієнтів хемоаттрактантів, включаючи формілювальні пептиди інфекційного агента або вмираючих клітин, лейкотрієни господаря, білки комплементу і хемокіни. Нейтрофіли мають велике значення і відіграють подвійну роль в патогенезі септичного артриту. З одного боку, ці лейкоцити незамінні в захисті першої лінії, щоб вбити патогени які втрутилися на ранній стадії захворювання. Однак, з іншого боку, нейтрофіли діють як медіатори руйнування тканин. Оскільки усунення запальних нейтрофілів з вогнища запалення є передумовою для гострої запальної реакції, тривале перебування цих лейкоцитів у вогнищі запалення може призвести до незворотного пошкодження інфікованого суглоба. Таким чином, своєчасне зниження запальних нейтрофілів в інфікованому суглобі може бути ефективною терапією для зменшення пошкодження тканин при септичному артриті.

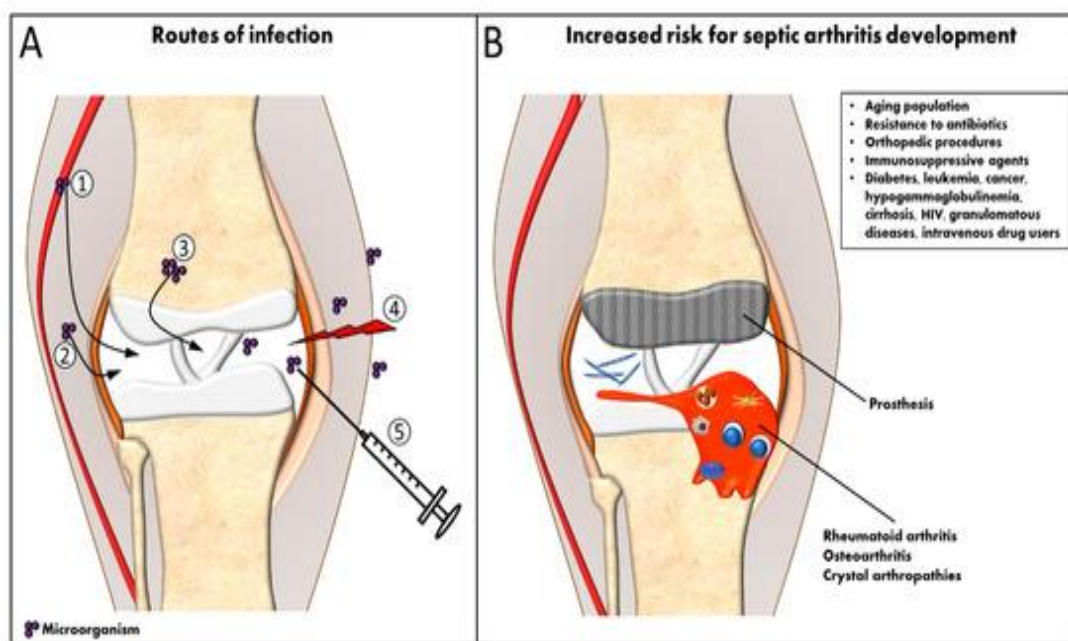


Рис. 1.1. Шляхи бактеріальної інфекції та фактори ризику розвитку септичного артрити. (А) Бактерії можуть отримати доступ до суглоба через 5 шляхів: (1) шляхом гематогенного поширення; (2) із сусідньої інфікованої тканини; (3) через інфіковані кістки; (4) як наслідок травми або (5) під час діагностичних процедур. (В) Крім того, деякі фактори ризику пов'язані з септичним артритом, такі як наявність інших ревматичних або імунодепресивних захворювань, протезування та старший вік. [35]

Boff D, Crijns H, Teixeira MM, Amaral FA, Proost P. Neutrophils: Beneficial and Harmful Cells in Septic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 5;19(2):468. doi: 10.3390/ijms19020468. PMID: 29401737; PMCID: PMC5855690.

Ін'єкції субакроміально глюкокортикостероїдів часто використовуються як в діагностичних, так і в терапевтичних цілях при болю в ділянці плечового суглоба. Субакроміальний септичний бурсит – визнане та рідкісне ускладнення. В літературі немає описаних до цього повідомлень про метицилін-резистентну інфекцію *Staphylococcus aureus* субакроміальної сумки, після субакроміальної ін'єкцій. Описано два клінічні випадки пацієнтів з метицилін-резистентний септичним бурситом *Staphylococcus aureus* після ін'єкцій глюкокортикостероїдів і проблеми діагностики та лікування цього стану. Тому септичний субакроміальний бурсит, викликаний MRSA, є захворюванням, яке потребує негайного та кардинального лікування хірургічним шляхом. [36]

Внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів широко використовуються при артриті суглобів. Однак дані про зв'язок між підвищеним ризиком артропластичної інфекції після внутрішньосуглобової ін'єкції стероїдів все ще суперечливі. Проведено метааналіз, щоб оцінити дані відповідних досліджень, в яких вивчається взаємозв'язок між внутрішньосуглобовими ін'єкціями стероїдів і частотою інфікування при подальшій артропластиці суглобів, а також для розробки рекомендацій на основі GRADE по використанню стероїдів перед артропластикою. У висновках висвітлено, що внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів можуть призвести до збільшення частоти глибоких інфекцій при подальшій артропластиці суглобів. [37]

Відсутні дані про запобіжні заходи, які слід вжити, щоб уникнути такого ускладнення, а також про те, як часто воно зустрічається. Метою дослідження було оцінити антисептичні запобіжні заходи, що застосовуються під час внутрішньосуглобової ін'єкції стероїдів в коліно в Сполученому Королівстві (Великобританія), і оцінити, як часто медичні працівники в Великобританії стикаються з септичним артритом після ін'єкції стероїдів в коліно. Анкета була розіслана 100 хірургам-ортопедам, 100 ревматологам і 50 лікарям загальної практики з питаннями про випадки септичного артриту після внутрішньосуглобової ін'єкції стероїдів в коліно, з якими вони зіткнулися під час своєї практики, і про запобіжні заходи, які вони вжили при ін'єкціях в коліна. Відсоток лікарів які відповіли склав 76,4%. Спиртові тампони для очищення шкіри використовували 57,6% респондентів, а інші 42,4% використовували хлоргексидин або бетадин. Тільки 16,3% використовували стерильні рушники для ізоляції місця ін'єкції. 32,5% респондентів зазвичай використовували стерильні рукавички при ін'єкціях, і в цілому 46,6% використовували стерильні або нестерильні рукавички. Крім того, 91,1% змінювали голки між витягуванням стероїду і введенням його в суглоб. Тільки 24 респондента (12,6%) зіткнулися з септичним артритом після ін'єкції стероїду в коліно (18 одноразово, 3 двічі, 2 тричі, 1 кілька разів). Прийшли до висновку, що септичний артрит після внутрішньосуглобової ін'єкції стероїдів в коліно, ймовірно, зустрічається рідко.

Запобіжні заходи для уникнення таких ускладнень можуть бути різними, однак спостерігається тенденція до мінімального використання антисептичних засобів. [38]

В повідомленні авторитетних Німецьких колег (Christian Holland et al., 2012) [39], які проаналізували свій національний реєстр по помилках MERS (Medical Error Reporting System) – Система повідомлень про медичні помилки) мова йде про 36575 судових справ (з 2005 по 2009 рік). При цьому у 1528 випадках вони були зумовлені інфекційними ускладненнями (278 випадків), з яких 223 випадків гнійних ускладнень і 55 пошкоджень асептичних тканин – після ін'єкцій ГК. У 39,6% випадків були виявлені помилки лікування або помилки інформації пацієнтів: порушення асептики, ін'єкції виконувались за відсутності показань, інтервали часу між ін'єкціями були занадто короткими, вводилися надмірні дози препарату, не діагностовані інфекції, помилкові ін'єкції, пацієнти не були поінформовані про ризики, помилки організації та документації. Найбільш частими помилками (переважало поєднання двох та більше помилок в кожному випадку), що призвели до ускладнень, визнані наступні:

- неадекватна діагностична оцінка перед ін'єкцією, недопустимі комбінації застосовуваних медикаментів (6,8 %),
- не були діагностовані інфекції (32,9 %),
- порушення принципів асептики (неадекватна асептична техніка – 24,7 %),
- проведення ін'єкцій за відсутності показань (26,0 %),
- порушення рекомендацій:
 - щодо частоти - занадто короткі часові інтервали між введенням (12,3 %),
 - щодо дозування (вводилися надмірні дози – 5,5 %),
- були зроблені помилкові ін'єкції (4,1 %),
- пацієнти не були поінформовані про ризики, про можливі ускладнення та неінвазивні терапевтичні альтернативи (27,4 %),
- були присутні помилки в організації (2,7 %) та веденні документації (5,4 %),

- була затримка розпізнавання інфекції, що розпочалась після ін'єкції (32,8 %).

Інфекційні процеси, що виникли після ін'єкції глюкокортикостероїдів, відрізнялись за ступенем тяжкості від незначних ушкоджень (з ураженням та депігментацією шкіри над зоною уведення) до обширного некрозу декількох шарів м'яких тканин.

Усі випадки відсутності юридично обґрунтованої інформованої згоди, та навіть коли пацієнти були недостатньо поінформовані про ризики лікування (27,4 % випадків), - визнані, як абсолютна вина та відповідальність лікаря за всі (будь-які) несприятливі наслідки ін'єкції щодо здоров'я пацієнта.

Внутрішньосуглобові ін'єкції ГК (ВСІГК) десятиліттями використовувалися для лікування симптоматичного остеоартриту колінного суглоба і залишаються звичайною практикою. Вважається, що знеболення від ін'єкції стероїдів працює за рахунок зменшення запалення в коліні, ураженому артритом. Існують різні варіанти техніки, що використовується при виконанні процедури, включаючи місця ін'єкції та рівня стерильності. Позитивні результати щодо полегшення болю в колінах при артриті після ін'єкцій стероїдів частіше досягається в короткостроковій перспективі. Керівництво по клінічній практиці Американської академії хірургів-ортопедів не підтримує остаточних рекомендацій по використанню ВСІГК при симптоматичному остеоартриті колінного суглоба. Медичні працівники повинні знати про побічні ефекти і можливі ускладнення цих ін'єкцій при їх використанні у клінічній практиці. [40]

Багато хірургів для лікування остеоартрозу плечового суглоба використовують ВСІГК із застереженням, тому, що це відсторочує ендопротезування протягом принаймні 6-12 місяців через високий ризик інфікування. Під час аналізу публікацій на цю тему не виявлено даних, що підтверджують цю думку. Проведено ретроспективне когортне дослідження пацієнтів, які перенесли ендопротезування плечового суглоба, у відділенні травматології та ортопедії лікарні Вест-Гертс (Велика Британія) з грудня 2010 по

грудень 2013, та оцінено вплив передопераційного ВСІГК на інфекційні ускладнення. Група I отримала ВСІГК до ендопротезування, а група II – ні. Був проведений аналіз хі-квадрат ($p < 0,05$). Група I складалася з 23 пацієнтів із середнім віком 73 роки (діапазон від 54 років до 90 років), яким проведено 23 ендопротезування плечового суглоба та мали середній період спостереження 16,6 місяців. Пацієнти отримували ВСІГК приблизно за 11,4 місяців (діапазон від 2,5 місяців до 172,5 місяців) до операції. У одного пацієнта розвинулась глибока інфекція суглоба, яка вимагала ревізійного ендопротезування. Група II складалася з 60 пацієнтів із середнім віком 75 років (від 34 років до 90 років), які мали 64 ендопротезування плечового суглоба та середній термін спостереження 20,1 місяця. У жодного пацієнта не розвинулися інфекційні ускладнення ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність статистично значущого зв'язку між передопераційним ВСІГК та інфекційними ускладненнями. [41]

У відділенні мікробіології і інфекційних захворювань, Медична лабораторія PathWest WA – Королівська лікарня Перта (Західна Австралія) описали спалах інвазивної метицилін-резистентної інфекції *Staphylococcus aureus* (MRSA) після черезшкірних ін'єкцій (голковколювання і ін'єкції в суглоб), виконаних одним практикуючим лікарем. Ін'єкцій були виконані практикуючим лікарем в 4-ох лікарнях в місті Перт (Західна Австралія). Пацієнтами були вісім чоловік, у яких розвинулася інвазивна інфекція MRSA після акупунктури або ін'єкції в суглоб, виконаної лікарем. Проведено перспективне і ретроспективне розслідування спалахів, включаючи спостереження за колонізацією MRSA, відбір проб довкілля на MRSA і докладне молекулярне типування ізолятів MRSA. Первинні осередки інфекції – шия, плече, попереk і стегно: у 5 пацієнтів був септичний артрит і бурсит, у 3 – піоміозит. У 3 пацієнтів була бактеріємія, в тому числі у 1 пацієнта - ендокардит. У практикуючого лікаря була виявлена колонізація тим же клоном MRSA [ST22-MRSA-IV (EMRSA-15)] в 2 випадках: після першого випадку інфекції в березні 2003 р. і в травні 2004 р. Після того, як практикуючий лікар та приміщення де проводилися ін'єкції та голкотеріпія були перевірені, він сам отримав терапію від MRSA, інших випадків виявлено не було. Цей спалах,

швидше за все, виник в результаті порушення стерильності під час через-шкірної голкотерапії, що призвело до передачі MRSA від практикуючого лікаря до пацієнтів. Цей звіт демонструє важливість епіднагляду та молекулярного типування для виявлення і боротьби зі спалахами інфекції MRSA. [42]

В Ізраїлі виконано дослідження на шести хворих та виявлено, що глюкокортикостероїди використовують в кабінетах та масово застосовують в лікарняних умовах. Визначили, що септичний артрит є потенційним важким ускладненням внутрішньосуглобових ін'єкцій, як і бактеріальний артрит вони є причиною смертності до 15% і порушеннями функції суглобів у 50% постраждалих. Недостатньо доказів щодо запобіжних заходів, які слід вживати, щоб уникнути таких ускладнень. Всі, крім одного пацієнта, були старші 70 років та з супутніми захворюваннями. Незважаючи на низьку частоту виникнення цього ускладнення, хірургам необхідно знати про можливість гнійного артрити, при введення ін'єкцій, особливо у літніх пацієнтів які мають супутні важкі захворювання. [43]

В Бразилії було проведено ретроспективне дослідження пацієнтів із діагнозом септичний артрит колінного суглоба з 2006 по 2014 рік. Були обстежені 105 пацієнтів з діагнозом септичний артрит колінного суглоба. Серед досліджуваних пацієнтів у 87 (82,9%) були гематогенні інфекції, у 14 (13,3%) – інфекції прямого внутрішньосуглобового введення та у 4 (3,8%) інфікування відбулося через інфекцію м'яких тканин навколо коліна. Супутні захворювання спостерігалися у 60 (57,1%) пацієнтів: найпоширенішим був цукровий діабет (17 пацієнтів), потім ревматологічні захворювання (11 пацієнтів), захворювання печінки (10 пацієнтів), рак (6 пацієнтів) та хронічна ниркова недостатність, попередні трансплантації солідних органів та ВІЛ – по 5 пацієнтів. Збудник виділено у 81 (77,1%) хворого, у 24 (22,8%) хворих збудник не виділений. У 65 (61,9%) хворих виділено грампозитивні бактерії, у 16 (15,2%) – грамнегативні бактерії. Найпоширенішою виділеною бактерією був *S. aureus* (54 випадки, 51,4%), включаючи 13 резистентних до метициліну ізолятів, потім *Escherichia coli* (6 пацієнтів, 5,7%), *Streptococcus pyogenes* (5 пацієнтів, 4,7%). Отже *S. aureus* є

найпоширенішим збудником септичного артрити колінного суглоба. Основних клінічних та епідеміологічних маркерів для конкретних етіологічних груп не було виявлено, за винятком інфекцій, спричинених *S. aureus*, які частіше пов'язували з анамнезом пацієнта про навколишнє середовище, пов'язане з медичною допомогою. [44]

На сьогоднішній день не існує золотого стандарту або алгоритму лікування інфекційного артрити. Було оцінено етіологію, бактеріальний спектр, методи лікування та хірургічні результати септичного артрити плечового та колінного суглобів. 71 пацієнт із септичним артритом коліна ($n = 42$) та плеча ($n = 29$) спостерігалися протягом середнього періоду 40 місяців. Дані збирали відповідно до проведеної хірургічної процедури, а також причин інфекції, бактеріального спектру та класифікації Gächter. Проспективне клінічне обстеження включало шкалу Knee Society Score (KSS) або Constant Score (CS; плечова група), перед- і післяопераційний біль та повернення до попередньої діяльності. Септичний артрит був спричинений післяопераційними або посттравматичними станами в колінному суглобі та гематогенною інфекцією в плечовому суглобі. Найбільш поширеними були *Staphylococcus aureus* та *S. epidermidis*, тоді як *Propionibacterium* спостерігалися лише при інфекціях плеча. Рівень ремісії становив 95% у колінному суглобі проти 90% у плечовому суглоба, тоді як рівень смертності в плечовому суглобі становив 10% (жоден не помер у колінному суглобі). Хоча більшість інфекцій колінного суглоба можна було лікувати за допомогою артроскопічного підходу, усі інфекції плеча вимагали відкритого підходу. Середній KSS був 87,3 (49-100); середній CS становив 66,6 (37-95). 50% пацієнтів у плечовому суглобі проти 71% у колінному суглобі досягли попереднього рівня активності. Група колінного суглоба продемонструвала етіологію після втручання, що відповідає високовірулентним мікробам і високий рівень позитивних результатів при артроскопії. Септичний артрит плечового суглоба показав гематогенне розсіювання, низьковірулентних мікробів, і завжди були потрібні численні втручання з остаточним відкритим доступом. На відміну від колінного суглоба, при септичному артриті плеча слід очікувати значного

зниження функції. [45]

У Вірджинії було проаналізовано у 2018 році 69 540 ін'єкцій/аспірацій в суглоби виконаних за 9 років. Були виявлені 4 випадки септичного артрити мікрофлора яких співпадала з мікрофлорою порожнини рота лікаря після ін'єкції. Всі пацієнти поступили протягом 2-5 днів після спільної ін'єкції. В 1 випадку лікар, який виконав ін'єкцію, підтвердив, що він не носив маски. Всі хворі отримували лікування промиванням, санацією рани і парентеральними антибіотиками. Види орального стрептокока – рідкісна причина септичного артрити. Регулярне використання масок під час ін'єкцій в суглоби може запобігти цьому рідкісному, але серйозному ускладненню. [46]

Остеоартрит найбільш часто уражає колінний суглоб. В Нідерландах та інших західних країнах Європи артритом в основному займаються лікарі загальної практики. Внутрішньосуглобова ін'єкція глюкокортикоїдів рекомендована в (міжнародних) національних посібниках для пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба при загостренні болю в колінах і/або для тих, хто погано реагує на знеболюючі. Інноваційний підхід, який може замінити внутрішньосуглобові ін'єкції – це внутрішньом'язові ін'єкції глюкокортикоїдів в сідничні області. Внутрішньом'язові ін'єкції виконати простіше, ніж внутрішньосуглобові, при цьому ризик серйозних місцевих побічних реакцій менше. Тому внутрішньом'язова ін'єкція глюкокортикоїдів не менш ефективна в плані зменшення болю в суглобі в порівнянні з внутрішньосуглобовою ін'єкцією ГК. Проведено прагматичне рандомізоване контрольоване дослідження з двома паралельними групами. В огляд включені 140 пацієнтів у віці 45 років і старше з остеоартритом колінного суглоба, які звернулися до свого терапевта і мають постійний біль в колінах (бал ≥ 3 по шкалі оцінок від 0 до 10; 0 = без болю в колінах). Пацієнти були рандомно розподілені (1:1) для ін'єкції 40 мг тріамцінолону ацетоніду внутрішньосуглобово (колінний суглоб) або внутрішньом'язово (іпсилатеральну вентроглютеальну область). Ефект від лікування оцінювали за допомогою анкетування через 2, 4, 8, 12 і 24 тижні після проведення ін'єкції. Первинний результат – це біль у коліні, про яку повідомляють

пацієнти, яка вимірюється за допомогою шкали болю за шкалою травми коліна та результатів остеоартриту через 4 тижні після ін'єкції. Це дослідження показує меншу ефективність внутрішньом'язової ін'єкції глюкокортикоїдів в порівнянні з внутрішньосуглобовою ін'єкцією глюкокортикоїдів при симптомах остеоартриту колінного суглоба. [47]

У 2017 році Департамент охорони здоров'я Нью-Джерсі отримав повідомлення про трьох пацієнтів, у яких розвинувся септичний артрит після внутрішньосуглобових ін'єкцій від болю в колінах при остеоартриті у тій самій приватній амбулаторній установі в Нью-Джерсі. Ризик септичного артриту внаслідок внутрішньосуглобової ін'єкції низький. Однак повідомлялося про спалахи септичного артриту, пов'язані з небезпечною практикою ін'єкцій в амбулаторних умовах. Ми виявили 41 пацієнта з септичним артритом, пов'язаним із внутрішньосуглобовими ін'єкціями. Культури з синовіальної рідини або тканини 15 із 41 пацієнта (37%) виявили бактерії, що відповідають флорі порожнини рота. Оцінка методів профілактики інфекцій в установах виявила множинні порушення рекомендованих методів профілактики інфекцій, включаючи невідповідну гігієну рук, небезпечні ін'єкції та погані методи очищення та дезінфекції. Приблизно 20 000 випадків септичного артриту відбуваються у Сполучених Штатах щороку (7,8 випадки на 100 000 людино-років) з аналогічною захворюваністю в Європі. Ризик септичного артриту внаслідок внутрішньосуглобової ін'єкції, як вважають, буде низьким, за оцінками, поширеність 10-40 осіб на 100 000 ін'єкцій. Спалахи, пов'язані з безпекою ін'єкцій та іншими порушеннями профілактики інфекцій, були зареєстровані у клініках знеболювання, онкології, радіології та первинної медико-санітарної допомоги. Приклади порушень профілактики інфекцій, що призвели до передачі патогенних мікроорганізмів, включають використання одного і того ж шприца для введення ліків більш ніж 1 пацієнту, використання ліків, упакованих у вигляді разової дози або одноразового застосування для > 1 пацієнта, та відмова від використання асептичних методів при приготуванні та виконанні ін'єкцій. Після того, як в установі було виконано рекомендації щодо профілактики інфекцій, випадків

інфікування виявлено не було. Це дослідження наголошує на важливості дотримання рекомендацій щодо профілактики інфекцій. Весь медичний персонал, який готує, обробляє та вводить ін'єкційні препарати, має бути навчений профілактиці та безпечним методам проведення ін'єкцій. [48]

У Великобританії у 2020 році випадок - 66 річна жінка звернулася з болями в кульшових суглобах до ревматолога, їй було діагностовано, за даним рентгенограми, артроз кульшових суглобів. Призначено попередньо знеболюючі, але без ефекту. Враховуючи відсутність відповіді на пероральні знеболюючі препарати, її направили на внутрішньосуглобове введення стероїдів – 40 мг тріамцінолону. Через 2 місяці у пацієнтки з'явився виражений біль, проведено повторно рентгенографію кульшових суглобів де виявлено деструкцію голівки стегнової кістки. Потім проведено радикальне хірургічне лікування на кульшовому суглобі та клубово-поперековому відділі хребта, взято матеріал на бактеріологічне дослідження для виявлення мікрофлори та антибіотикограму. Виявили грибкову інфекцію. Незважаючи на низький ризик, пов'язаний із внутрішньосуглобовими ін'єкціями стероїдів, клініцисти повинні визнати зростаючу поширеність септичного артрити після ін'єкцій і знати про підступну клінічну картину грибового септичного артрити. Пацієнти з остеоартритом мають статус ослабленого імунітету, подібний до інших захворювань, таких як ревматоїдний артрит, діабет, травми та ятрогенні процедури. У всіх цих пацієнтів критично підвищений ризик розвитку септичного артрити після процедури ін'єкцій. [49]

В Бельгії за 16 років в лікарні третього рівня проаналізовано вибірку у 41 пацієнта, які були проліковані хірургічним шляхом з приводу септичного артрити кульшового суглоба. Був проведений аналіз, вивчено медичну документацію та зіставлено різні характеристики пацієнтів та їх захворювань. Виникло питання: при яких варіантах можливе інфекційне ураження кульшового суглоба та чи можливо зберегти кульшовий суглоб. Пацієнти з септичним артритом кульшового суглоба внаслідок інфекції м'яких тканин, гематогенного інфікування або прямої

інокуляції суттєво відрізняються між собою і повинні розглядатися як окремі клінічні об'єкти. [50]

В Тайланді проведено проспективне рандомізоване контрольоване дослідження в реєстрі з серпня 2020 року по березень 2022 року. Ін'єкції під контролем рентгеноскопії за допомогою переднього, передньобокowego або проксимального передньобокowego доступів є поширеною технікою ін'єкції в кульшовий суглоб без порівняння ефективності цих трьох методик. В дослідження включені 90 пацієнтів з внутрішньосуглобовими захворюваннями кульшового суглоба, яким показані внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів. Ін'єкції проводились з використанням анатомічних орієнтирів, без ультразвукової чи рентгенографічної допомоги, під флюороскопічним контролем. Проведено порівняння вираженості болю за візуальної аналоговою шкалою (VAS) під час ін'єкції, радіаційне опромінення, модифікованої оцінки кульшового суглоба Харріса (mHHS) після ін'єкції та ускладнень. Тому лікарі можуть вибрати будь-який доступ для ін'єкції кульшового суглоба під контролем флюорографії. [51,52]

Престон, Велика Британія – в дослідженні вивчалась ефективність трьох методів контрастування внутрішньосуглобових ін'єкцій стероїдів під контролем рентгенографії для лікування коксартрозу: із застосуванням контрасту (йогексол), з використанням повітряної артрограми та сліпий (контраст/без повітря) і стратифікує ефективність на основі кількох змінних пацієнта. Когорту з 307 ін'єкцій кульшового суглоба ретроспективно проаналізували протягом чотирьох років. Ці методи проведення ін'єкцій із застосуванням повітряної артрограми є ефективним методом підтвердження попадання під час ін'єкції в кульшовий суглоб при коксартрозі, тому використання контрастної речовини може не знадобитися. Тому додаткові методи також можуть забезпечити більш точне попадання в кульшовий суглоб для кращого ефекту та небажаного попадання позасуглобово, що може спричинити негативний результат. [53]

Проаналізовано за 6 років п'ятдесят пацієнтів із постін'єкційним артритом колінного суглоба, які пройшли хірургічне лікування в період з січня 2010 р. по травень 2016 р. Розглядалися випадки та були зіставлені з неінфікованими

контрольними особами, які отримували ін'єкції в суглоб у співвідношенні 1:5 на основі віку, статі та дати отримання ін'єкції. Усі ін'єкції в суглоб (як у випадках з інфекцією, так і в контрольній групі) проводили протягом 6 місяців після госпіталізації в закладі або в закладі, який направляв пацієнтів. Проаналізовані фактори ризику пов'язані з глибокою інфекцією колінного суглоба після ін'єкцій інтраартикулярних, включаючи індекс маси тіла, ревматоїдний артрит (РА), статус куріння (поточний курець протягом 1 року) та супутня патологія індекс Чарлсона (CCI). Також визначили незалежну роль ін'єкцій внутрішньосуглобових у виникненні глибокої інфекції колінного суглоба шляхом аналізу конкретних факторів, у тому числі кількості ін'єкцій, ін'єкції глюкокортикостероїдів або гіалуронової кислоти та хто виконував ін'єкції (хірурги-ортопеди, ревматологи або лікарі загальної практики), порівняно клінічну характеристику септичного артрити та хронічну інфекцію низького ступеня. Враховано також асептику та антисептику при проведенні ін'єкцій та рівень персоналу. Тому варто підкреслити важливість точної клінічної оцінки, історію та супутні захворювання для кожного пацієнта з ін'єкцією в суглоб, особливо для пацієнтів з ожирінням та РА. Ретельне навчання та асептика необхідна перед тим, як лікарі будуть виконувати інвазивну процедуру в суглоби. Крім того, хронічною інфекцією низького ступеня після внутрішньосуглобової ін'єкції легко знехтувати, що становить потенційний ризик для РІ після тотальної артропластики колінного суглоба. [54, 55]

17 річний досвід однієї з Академічних лікарень Італії показав дослідження, в яке були включені пацієнти з діагнозом септичний артрит після ін'єкцій суглобів, які лікувалися в лікарні з січня 2002 року по грудень 2019 року. Розглянуті клінічні та демографічні дані, збудники, введений препарат, консервативне/хірургічне лікування. Пацієнти класифіковані відповідно до оперативного індексу коморбідності Чарлсона (CCI) і класифікації Cierny-Mader (СМС). Крім того, реєстрували результати подальшого спостереження та час до ліквідації інфекції. Зареєстровано 383 пацієнти з загальним діагнозом септичний артрит. У дослідження було включено 11 пацієнтів із середнім віком 74 роки. Медіана CCI становила 3 (IQR= 2-5), і більшість пацієнтів належать до СМС = В

класу. Септичний артрит виникав переважно після ін'єкцій глюкокортикостероїдів і частіше вражав колінні суглоби. Збудник частіше виділявся *Staphylococcus aureus*. П'ять (45%) пацієнтів повідомили про численні внутрішньосуглобові ін'єкції в анамнезі. У 7 пацієнтів (64%) відбулося повне видужування після артроскопічного дебридменту, у 4 (36%) пацієнтів виконано 2-етапне ендопротезування. Спостерігали потенційний підвищений ризик септичного артрити після ін'єкцій у суглоби у пацієнтів з анамнезом багаторазових ін'єкцій і поганим станом здоров'я/імунологічним станом. Рекомендують раннє артроскопічне санування суглоба як вибір лікування, особливо при інфекції колінного суглоба в перші 6 годин після встановлення діагнозу септичний артрит. [56]

В Медичному центрі Університету Джерсі Шор, Нью-Джерсі, США проведено огляд 10 випадків з діагнозом ятрогенний септичний артрит, які описали із 41 випадку септичного артрити, викликаного внутрішньосуглобовою ін'єкцією, про які повідомили в амбулаторному центрі в Нью-Джерсі. Найбільш поширеними супутніми захворюваннями, які спостерігалися у хворих, були гіпертонія та цукровий діабет. Найпоширенішими внутрішньосуглобовими засобами, які вводили, були кортизон і синвіск. Середній інкубаційний період становив 11,9 дня, симптомами були біль у суглобах і набряк. Мікроорганізмом, виділеним у культурах, був *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*. Всі 100% пацієнтів перенесли оперативне втручання з приводу септичного артрити. Один випадок ускладнився сепсисом. Тому ятрогенний септичний артрит зустрічається нечасто; однак його ускладнення можуть бути летальними для пацієнтів. Неправильна стерильна техніка та невідповідні лікарі є основними факторами ризику цього ускладнення. Лікарі повинні вживати належних стерильних заходів, щоб уникнути ускладнень внутрішньосуглобових ін'єкцій. [57]

Університет Вірджинії опублікував дані про те, що повинен знати лікар-ортопед при внутрішньосуглобових ін'єкціях глюкокортикостероїдів при симптоматичному остеоартриті колінного суглоба. Результатом успіху від стероїдних ін'єкцій у полегшенні артритного болю в колінному суглобі

найчастіше - це короткострокова перспектива. Настанова Американської академії ортопедичних хірургів не підтримує однозначних рекомендацій щодо використання ВСКВ для симптоматичного остеоартриту колінного суглоба. Лікарі повинні знати про побічні ефекти та можливі ускладнення цих ін'єкцій під час їх використання в клінічній практиці. [58]

Огляд літературних даних виявив, що існують обмежені докази, які вказують на те, що одноразова внутрішньосуглобова ін'єкція метилпреднізолону ацетату може забезпечити коротко- та середньострокові переваги для зменшення болю, з меншою кількістю доказів щодо позитивного впливу на функцію або скутість суглоба. Різноманітні дослідження мали більшість лише коротко- та середньострокові періоди спостереження, що обмежувало доступні докази довгострокової користі. Консенсус між клінічними настановами свідчить про те, що лікування ОА колінного суглоба має бути індивідуалізованим відповідно до клінічної історії людини, ступеня інвалідності, факторів ризику, якості життя та особистих уподобань, у зв'язку з чим ін'єкції передбачають спільне рішення та є частиною мультимодального підходу. [59-61]

В Кореї проведено аналіз баз даних пацієнтів MEDLINE, EMBASE та Кокранівській бібліотеці досліджень, опублікованих до жовтня 2022 року у яких досліджувалися показники РІІ у пацієнтів, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів перед тотальною артропластикою суглоба, і пацієнтів, які не отримували. Також було оцінено час, з якого внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів можна застосовувати без ризику для РІІ. Внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів не є безпечною процедурою для пацієнтів, які повинні пройти ендопротезування. Внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів, які застосовувалися протягом 3 місяців, підвищували ризик РІІ при ендопротезуванні. Оскільки часовий інтервал у 3–6 місяців недостатньо вивчений у літературі, безпечно дотримуватися 6-місячного інтервалу між внутрішньосуглобовою ін'єкцією стероїдів та майбутнім ендопротезуванням. [62-66]

В Данії проведено огляд реєстру авторами [67] – пацієнтів, які проходили процедури внутрішньосуглобових ін'єкцій в ортопедичних і ревматологічних

відділеннях на датському острові Фюн з січня 2006 р. по грудень 2013 р. Пацієнти, у яких розвинулося клінічне запалення суглоба та позитивний посів синовіальної рідини протягом 14 днів після ін'єкції глюкокортикоїдів вважалися такими, що мають септичний артрит. Всього виконано 22370 процедур внутрішньосуглобових ін'єкцій. Серед них було проведено 14118 ін'єкцій ГК та 8252 артроцентезу. Лише у 11 пацієнтів діагностовано СА (0,08%, 95% довірчий інтервал 0,03–0,12). Факторами ризику розвитку СА були чоловіча стать, вік і наявне захворювання суглобів. Це дослідження демонструє, що процедури внутрішньосуглобових ін'єкцій можна виконувати з невеликим ризиком СА. Виявлені фактори ризику, літніх пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів, відповідають описаним у літературі. Використання належної техніки пункції суглоба та надання інформації пацієнту є важливими під час виконання процедур внутрішньосуглобових ін'єкцій. Однак якщо СА виникає, це потенційно високий ризик летальності, тому висновок – ін'єкцію ГК мають виконувати лише лікарі, які мають досвід лікування захворювань суглобів.

В статті написаній авторами [68] – «Огляд ефективності внутрішньосуглобових ін'єкцій кульшового суглоба пацієнтам з остеоартритом кульшового суглоба: робити чи не робити ін'єкції при остеоартрозі кульшового суглоба?» дійшли до висновку, що завжди існує ризик розвитку септичного артрити, особливо якщо не дотримуються асептичних заходів, і клініцисти повинні уникати цього ускладнення.

Ретроспективна оцінка 682 кульшових суглобів, які пройшли внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів (ВСІК) 40 мг тріамцінолону для первинного остеоартриту кульшового суглоба. Усі ВСІК проводили за допомогою стерильної техніки, оцінювали кількість ВСІК в кожному кульшовому суглобі та кумулятивну дозу глюкокортикостероїдів. Рентгенограми до та після ін'єкції порівнювали для виявлення випадків швидко прогресуючого остеоартриту (ШПО). Внутрішній суглобовий септичний артрит, інфекції місця хірургічного втручання та РЛІ були визначені за допомогою огляду карт. Чотири кульшових суглоби (0,6%) розвинули ШПО через 2–4 місяці після ВСІК.

Кумулятивна доза тріамцінолону не була пов'язана з розвитком ШПО ($p = 0,281$). В одному випадку був діагностований септичний артрит і лікувався двоетапною тотальною артропластикою кульшового суглоба (ТАКС), не було жодних ознак інфекції через 5 років спостереження. В 483 випадках кульшового суглоба (75,7%) пройшли ТАКС, включаючи 199 кульшових суглобів з ТАКС менше ніж через 3 місяці після ВСІК та 181 кульшовий суглоб з більш ніж одним ВСІК до ТАКС. Зафіксовані три випадки поверхневої хірургічної інфекції/розриву рани та жодного РЛ. Швидкість ШПО склала 0,6%. Сучасні результати свідчать про те, що якщо ВСІК виконується в стерильних умовах, ризик септичного артриту або РЛ після ТАКС, навіть у пацієнтів з кількома ВСІК або ВСІК протягом 3 місяців до операції, є мінімальним. [69]

Гарвардська медична школа, Бостон. Досліджені систематичний огляд та оцінка поточної літератури щодо використання ін'єкцій глюкокортикостероїдів під image-контролем в лікуванні пацієнтів з ОА колінного та кульшового суглобів. Включено 23 дослідження (10 тазостегнових суглобів, 12 колінних суглобів, 1 обидва кульшові та колінний суглоб). Встановлено, що ін'єкції ГК в кульшовий суглоб більш ефективні для лікування короткочасного та тривалого болю, ніж гіалуронова кислота, мепівакаїн, НПЗЗ та звичайний фізіологічний розчин з точки зору покращення болю та/або функції. Ін'єкції в колінний суглоб мали незначний вплив або не мали жодного ефекту, або були подібними, або гіршими порівняно з ін'єкціями порівняння (внутрішньосуглобова гіалуронова кислота, PRP, НПЗП, фізіологічний розчин, блокада аддукторного каналу). Систематичний огляд виявив загалом позитивні результати для кульшового суглоба, загальні негативні результати для колінного суглоба. Ін'єкції кульшового суглоба можуть мати ризик серйозних несприятливих наслідків. [70]

Американська академія ортопедичної хірургії рекомендує внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів для лікування остеоартриту (ОА) кульшового суглоба на основі короткотермінових проспективних досліджень. Недавні ретроспективні дослідження викликали занепокоєння щодо того, що ВСІГК може призвести до швидко прогресуючого ОА. Прагнули

систематично переглядати літературу про ВСІГК для ОА кульшового суглоба, щоб оцінити частоту швидко прогресуючого ОА. MEDLINE, Embase та Cochrane Library проведено пошук для виявлення оригінальних досліджень пацієнтів з ОА кульшового суглоба, які отримували ВСІГК. Загалом було включено 27 статей за участю 5831 пацієнта, опублікованих з 1988 по 2022 рік. Зареєстровано дизайн дослідження, характеристики пацієнтів, деталі ВСІГК, подальше спостереження та випадки ШПОА. Мета-аналітична оцінка частоти швидко прогресуючого ОА склала 6% (95% довірчий інтервал, 3%-9%) на основі 10 статей, класифікованих як здатні виявляти ШПОА. Визначення ШПОА варіювали від прогресування ОА протягом 6 місяців до наявності деструктивних змін. Ці дослідження були предметом упередженості через виключення пацієнтів із відсутніми рентгенограмами після ВСІГК. Решта 17 статей були класифіковані як такі, що не можуть виявити ШПОА, включаючи всі дослідження, цитовані в рекомендаціях Американської академії ортопедичної хірургії. Частота ШПОА після ВСІГК залишається невідомою через варіації у визначеннях та подальшому спостереженні. [71, 72]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методика проведення експериментального дослідження

Матеріалом експериментального дослідження стали 95 білих щурів-самців лінії Вістар масою 250-300 г. Усім тваринам під дієтиловим ефірним інгаляційним наркозом виконували уведення розчину глюкокортикоїда (бетаметазону) або суспензії патогенного *Staphylococcus aureus* (10^8 у 1 мл) музейного штаму №209 у порожнину колінного суглоба, разова доза для введення складала $0.02 \text{ мл} \times 10^6$ у порожнину колінного суглоба.

Всі тварини знаходилися під наглядом ветеринарного лікаря у стандартних умовах акредитованого віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України із дотриманням загальних принципів біоетики відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) при природному циклі світ/темрява. Мали вільний доступ до води. Тварин виводили з експерименту в стані глибокого дієтилового ефірного інгаляційного наркозу.

Перед ін'єкцією КС тварин фіксували у положенні на спині, шерсть з ділянки колінного суглоба зголювали, шкіру обробляли стерильним марлевым тампоном, змоченим у 70% етиловий спирт, прокол шкіри та капсули наднадколінкової сумки здійснювали тонкою голкою, одітою на інсуліновий шприц (1 мл), об'єм рідини (розчин препарату флостерон, суспензію бактерій) вводили під контролем зору за поділками циліндра шприца. Отвір від проколу шкіри притискали тампоном, змоченим у спирті.

Тварин було розподілені на групи:

I – (контроль) щури перебували на стандартній дієті віварію та умовах – 5 тварин.

II – проведено локальне уведення 0,02 мл розчину бетаметазону (глюкокортикостероїда) у порожнину суглоба через наднадколінкову сумку (*bursa suprapatellaris*) через день три або сім разів – 30 тварин.

III – локальне пряме інфікування синовіального середовища колінного суглоба патогенним *Staphylococcus aureus* (штам 209) 0,02 мл суспензії у разовій дозі 2×10^6 мікробних тіл вводили в порожнину суглоба – 30 тварин. Інокуляцію суспензії золотистого стафілокока здійснювали через день три або сім разів.

IV – поперемінно вводили ін'єкції через наднадколінкову сумку 0,02 мл розчину бетаметазону і 0,02 мл суспензії стафілокока концентрації 10^8 у 1 мл у разовій дозі 2×10^6 мікробних тіл через день у порожнину суглоба три або сім разів – 30 тварин.

Кожну групу щурів додатково було розділено на дві підгрупи з триразовим та семиразовим введенням, кратність введення глюкокортикоїдних препаратів щурам найбільш наближено до кратності застосування глюкокортикоїдних препаратів у пацієнтів з артритом які зустрічались в клінічній практиці.

Тварин виводили з експерименту на 3 добу та 14 добу, ці терміни виведення найбільше наближені до гострого та хронічного процесу у людини з артритом після введення глюкокортикоїдних препаратів. (табл. 2.1.1).

Під час експерименту вибули з групи №3 - 2 тварини та з групи №4 одна тварина у зв'язку з розвитком сепсису.

Таблиця 2.1.1

Умови експериментів та строки спостереження (у серіях дослідів експериментальні впливи однакові)

Групи щурів та умови (кратність) локального уведення діючих агентів внутрішньосуглобово	Серії піддослідних тварин: загальна тривалість спостереження (діб), кількість та номери тварин у серіях			
І Локальне уведення глюкокортикоїдів				
Триразове через день уведення розчину глюкокортикоїда у порожнину колінного суглоба	8 діб		19 діб	
	7		7	

Групи щурів та умови (кратність) локального уведення діючих агентів внутрішньосуглобово	Серії піддослідних тварин: загальна тривалість спостереження (діб), кількість та номери тварин у серіях			
	(№№ 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50)		(№№ 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)	
Семиразове через день уведення розчину глюкокортикоїда у порожнину колінного суглоба		16 діб		27 діб
		7 (№№ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)		7 (№№ 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)
II Локальне інфікування				
Триразове через день уведення розчину глюкокортикоїда у порожнину колінного суглоба	8 діб		19 діб	
	7 (№№ 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78)		7 (№№ 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85)	
Семиразове через день уведення розчину глюкокортикоїда у порожнину колінного суглоба		16 діб		27 діб
		8 (№№ 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36)		6 (№№ 37, 38, 39, 40, 41, 42)
III Поперемінне уведення глюкокортикоїдів та локальне інфікування				
Триразове через день поперемінне уведення суспензії патогенних стафілококів та розчину	14 діб	25 діб		
	6	6		

Групи щурів та умови (кратність) локального уведення діючих агентів внутрішньосуглобово	Серії піддослідних тварин: загальна тривалість спостереження (діб), кількість та номери тварин у серіях			
глюкокортикоїда у порожнину колінного суглоба	(№№ 58, 59, 60, 61, 62, 63)	(№№ 64, 65, 66, 67, 68, 69)		
Семиразове через день поперемінне уведення суспензії патогенних стафілококів та розчину глюकोкортикоїда у порожнину колінного суглоба			30 діб	41 доба
			6 (№№ 15, 16, 17, 18, 19, 20)	6 (№№ 22, 23, 24, 25, 26, 27)

2.1.1 Методика гістологічного дослідження в експерименті

Матеріалом гістологічного дослідження був колінний суглоб дослідної та контралатеральної задніх кінцівок щурів випиляний одним блоком. Після цього тканинні фрагменти фіксували у 10% формаліні. Після фіксації та декальцинації у 5% азотній кислоті для гістологічної проводки у фронтальній площині вирізали поздовжні шматочки товщиною 3 мм, виконували гістологічну проводку та заливання шматочків у целоїдин. На санному мікроскопі одержували зрізи товщиною 10 мкм, які фарбували гематоксиліном - еозином та гематоксиліном і пікрофуксином за Ван Гізоном. Гістологічні дослідження проводили на мікроскопах МБС-2 та Olympus CX-41, мікрофотографії здійснювали методом макро- та мікрофотозйомки на мікроскопі Olympus CX-41 з використанням фотоапарата Nikon D90.

Після вивчення морфологічних змін тканин колінних суглобів у тварин всіх груп визначено морфометричні показники, які відображають стан патологічних процесів у суглобовій капсулі та суглобових виростках стегнової та

великогомілкової кісток щурів. При оцінках та визначенні градацій показників застосовували «сліпий» метод, тобто дослідники, вивчаючи та оцінюючи морфологічні зміни, заздалегідь не знали умов експерименту у кожної тварини.

Відмінності частоти виявлення випадків високого та низького ступенів ураження суглобової капсули, хрящової тканини, кістки у колінних суглобах після багаторазової інокуляції глюкокортикостероїду та інфікування синовіального середовища у щурів визначали за критерієм χ -квадрат з поправкою Йейтса на малу кількість спостережень у групах порівняння після розподілу числа випадків за таблицею 2×2 , з розрахунком діапазону ймовірності помилки p при відкиданні нуль-гіпотези про відсутність статистичних відмінностей між параметрами частот, що порівнюються.

Для медіальних та латеральних ділянок суглобової капсули (СК) колінного суглоба визначали наступні показники:

- Вид ексудативного запалення низький ступінь: ексудативне запалення відсутнє, серозне або фібринозне; високий ступінь: запалення гнійне або фібринозне-гнійне.
- Вид продуктивного запалення низький ступінь: ознаки запалення відсутні або мононуклеарно-макрофагальні інфільтрати у сполучній тканині СК дрібноосередкові, не щільні; високий ступінь: запальні інфільтрати СК поширені, щільні та такі, що зливаються.

Для виростків суглобових кінців стегнової та великогомілкової кісток:

- Поширеність хондронекрозів у суглобовому хрящі (СХ), а саме: низький ступінь: хондронекрози відсутні або не перевищують 10% площі СХ у зрізі; середній ступінь: хондронекрози займають від 10 до 50% площі СХ; високий ступінь: хондронекрози займають понад 50% площі СХ у зрізі.
- Вираженість остеохондрорезорбції у епіфізі, а саме:
 - низький ступінь: гістологічні ознаки резорбції в межах епіфіза зовсім не виражені, або визначаються в поодиноких місцях і не супроводжуються скупченнями багатоядерних остеокластів;

- високий ступінь: ознаки резорбції виражені у багатьох місцях епіфіза, мають вигляд резорбційних порожнин та супроводжуються скупченнями багатоядерних остеокластів.

2.1.2 Рентгенологічне дослідження в експерименті

Рентгенологічне дослідження виконано у 87 щурів, які приймали участь в експерименті (174 кінцівки). Обстеження проводилось перед виконанням гістологічного дослідження. Виконували рентгенографії колінних суглобів на апараті SIMENS Multix TOP у відділі функціональної діагностики ДУ «ІТО НАМНУ» за стандартною методикою лише в боковій проекції. Знімки виконувалися на плівках розміром 30х40 см.

2.1.3 Методика біохімічного дослідження в експерименті

Забір крові у 87 щурів з сонної артерії проводився відразу після виведення тварин з експерименту шляхом декапітації, отримували близько 2 мл артеріальної крові. Концентрацію гаптоглобіну, церулоплазміну і С-реактивного білка визначали на біохімічному аналізаторі Cobas-311, концентрацію прокальцитоніна (ПКТ) визначали на аналізаторі Cobas-411 з використанням тест-систем Roche Diagnostics.

2.2 Методи клінічного дослідження

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань проаналізовано клінічні і анамнестичні дані, які дали змогу виявити інформацію щодо достовірної кількості локальних введень у 72 пацієнтів. 37 пацієнтів з інфекційними ускладненнями, які розвинулися після локального введення глюкокортикоїдних препаратів внутрішньосуглобово або параартикулярно (група 1).

Для порівняння груп обрали 35 пацієнтів з бактеріальним артритом (група 2), які виникли гематогенним шляхом інфікування суглоба.

Проведено аналіз мікробіологічного дослідження у 37 пацієнтів після введення глюкокортикоїдних препаратів та проведено порівняння з групою 35 пацієнтів з септичним артритом.

Проведено оцінку імунного стану - імунологічне дослідження у 26 пацієнтів після локального введення глюкокортикоїдних препаратів та 17 пацієнтів контрольної групи з септичними артритом.

Заключення та/або протокол патоморфологічного дослідження на момент викопіювання даних були наявні в медичній документації (історія хвороби) 34 (60,7 %) пацієнтів: 19 (55,9 %) жіночої та 15 (44,1 %) чоловічої статі.

Інфекційні ускладнення (інфекційні процеси в окремих ділянках кінцівок і тулуба) розвинулися після ЛВГК, що застосовувались при лікуванні ревматологічних (та/або системних захворювань із залученням ендокринних і аутоімунних механізмів, гематологічних та пульмонологічних систем) – у 9 (24,3 %) випадках, дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів – у 10 (27,0 %) випадках і дегенеративно-дистрофічних уражень параартикулярних тканин – у 12 (32,4 %) випадках. Застосовувались внутрішньосуглобові та параартикулярні введення ГК, застосування ГК був встановлений виключно за даними анамнезу **(ПАЦІЄНТИ НЕ МАЛИ ДОКУМЕНТОВАНОГО ФАКТУ (ФАКТІВ) ПРОВЕДЕННЯ МАНІПУЛЯЦІЙ!)**.

Внутрішньосуглобово ГК вводилися у 37 випадках, в наступні суглоби:

- колінний – 20 (54,05 %);
 - плечовий – 11 (29,72 %);
 - гомілкостопний – 2 (5,4 %);
 - ліктьовий – 3 (8,11 %);
 - кульшовий – 1 (2,7 %).
- Це матеріали і методи

В 13 випадках введення було одноразовим, в 2 – «більше одного разу», дворазово у 5-ти пацієнтів, трикратно – в 7-ми випадках. По одному випадку – були введення по чотири, шість, сім, тринадцять та двадцять разів. У 5-ох пацієнтів було по 10 введень. У переважній кількості випадків **(ВИХОДЯЧИ З**

ІНФОРМАЦІЇ, НАДАНОЇ ПАЦІЄНТАМИ УСНО) часові інтервали між окремими локальними введеннями («блокадами») були коротшими ніж один тиждень, без попередніх лабораторних обстежень на предмет можливої етіології ураження суглоба чи параартикулярних тканин та загального стану організму. У жодного з пацієнтів не було бактеріологічних досліджень вмісту синовіальних порожнин суглобів чи параартикулярних сумок до проведення маніпуляції локального застосування ГК.

Основне захворювання, з приводу якого проводилось локальне введення глюкокортикоїдних препаратів, тривало від 2-3 тижнів (у випадках параартикулярних бурситів) до десяти та більше років (у випадках системних захворювань та дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів і параартикулярних тканин) (рис. 4.1.1)

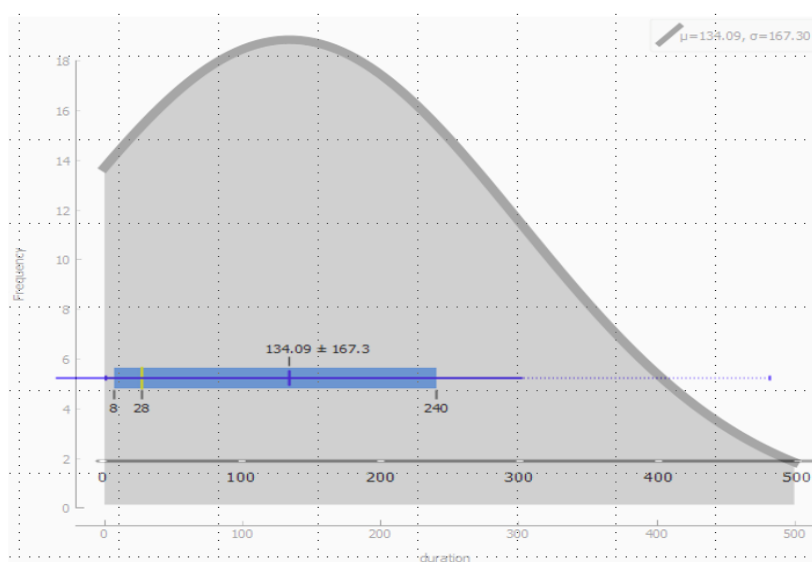


Рис. 4.1.1 – Розподіл частоти спостережень за тривалістю основного захворювання (тижнів)

У випадках де інформація була доступна, проведено аналіз часових інтервалів від останнього введення препарату до моменту госпіталізації пацієнта в клініку: інфекційні процеси проявлялися в терміни від 1-го до 40 (середній показник $12,9 \pm 14,4$) тижнів.

Найбільш часто застосовувалось введення препаратів тривалої дії: DIPROSPAN – 21 (56,7 %) випадків; KENALOG – 5 (13,5 %); FLOSTERON – 4

(10,8 %); рідше інші препарати (DEPOS – 3 (8,1 %)), дексаметазон – 1 (2,7 %) та короткодіючого препарату (гідрокортизону ацетату) – 3 (8,1 %).

Переважає більшість пацієнтів 25 (67,6 %) мали середньої тяжкості та важку субкомпенсовану супутню патологію: 10 (27,02 %) – цукровий діабет (що є відносним протипоказанням для застосування ГК); 14 (37,8 %) – захворювання серцево-судинної системи (як то ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба II та навіть III ст., ознаки серцевої недостатності I та II ступеней); двоє пацієнтів (5,4 %) – бронхіт, пневмосклероз, емфізема, бронхіальна астма; п'ятеро (13,5 %) – виразкову хворобу шлунка та 12-палої кишки. Серед гематологічної патології: вираженого ступеня залізодефіцитна анемія (8,1 %), мієлобластний лейкоз. Неврологічні розлади у вигляді моторно-сенсорної нейропатії, сірінгомієлії, наслідків перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (8,1 %). По одному випадку: вторинний гіпотиреоз та хронічна хвороба нирок. Звичайно коморбідні стани мали характер комбінування та поєднань.

15 (40,5 %) пацієнтів було жіночої та 22 (59,5 %) – чоловічої статі. Хірургічне (сануюче) лікування інфекційного процесу (як основного захворювання з підтвердженим причинно-наслідковим зв'язком – гнійного ускладнення: артрит, бурсит, остеомієліт чи ІОХВ з розвитком флегмони тканин; без наявності будь-якого іншого інфекційного запалення кісток чи суглобів: перипротезної інфекції суглоба чи інфекції, пов'язаної з лікуванням перелому сегменту кінцівки, ускладнення після артроскопічного втручання на суглобі) проводилось у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з 2014 по 2025 роки. Вік хворих на момент госпіталізації коливався в межах від 24 до 79 років (середній показник $57,6 \pm 12,9$ років) (рис. 2.5.1) – пацієнти найбільш працездатного віку становили 24 (64,86 %) (рис. 2.5.2).

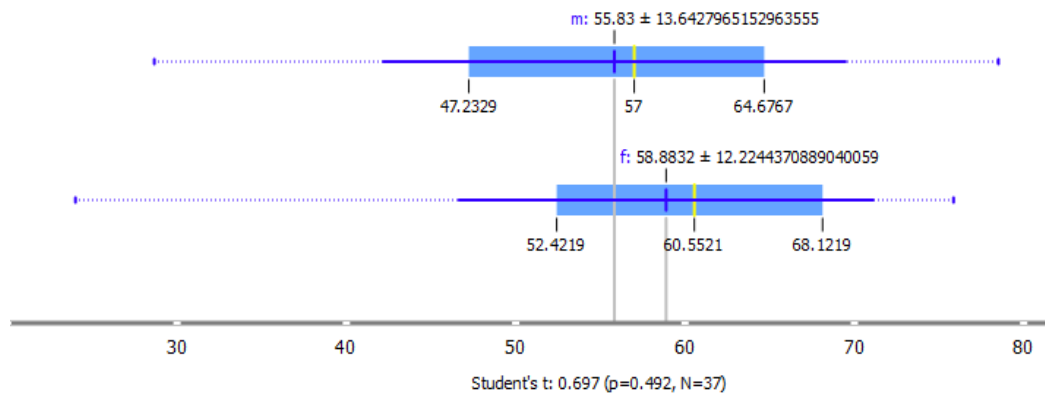


Рис. 2.5.1 – Коробковий графік розподілу кількості спостережень за віком і статтю пацієнтів (m – чоловіки, f – жінки)

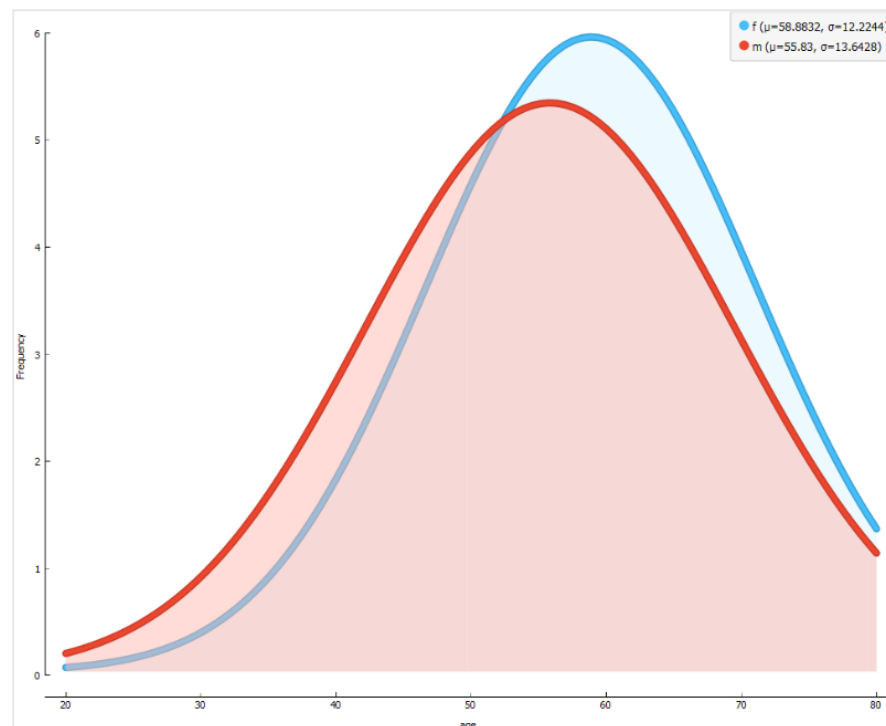


Рис. 2.5.2 – Розподіл частоти спостережень за віком і статтю пацієнтів (m – чоловіки (червона лінія), f – жінки (синя лінія))

Для встановлення особливостей інфекційних ускладнень після локального введення глюкокортикоїдних препаратів та частоти виникнення окремих клінічних, клініко-лабораторних проявів, бактеріологічних та патоморфологічних результатів за наявності інфекції, визначення значимості зв'язків між отриманими даними, проведено аналіз клінічних, лабораторних (загально клінічні лабораторні дослідження) та інших параклінічних (анамнестичних) даних. Аналіз

здійснювався на підставі викопіювання інформації з історій хвороби пацієнтів. При цьому дані анамнезу, об'єктивного статусу хворих, результатів обстеження заносилися в електронну базу тематичних хворих з визначеними заздалегідь «параметрами інтересу».

Експрес тест на лейкоцитарну естеразу проводився наступним чином. Застосовуються «Тест-смужки для сечі», як початковий швидкий скринінг дослідження вмісту суглоба - пунктату.

Для цього в перев'язувальній або оглядовій кімнаті в асептичних умовах проводилася пункція суглоба з допомогою голки G18-G19 довжиною 40,50,70 або 100 мм (в залежності від обсягу м'яких тканин у місці процедури); в шприц набиралася рідина в кількості не менше 1 мл. При наявності крові в рідині, її доцільно відцентрифугувати 60 сек. при 3000-4000 об/хв. Тест-смужки занурюють в синовіальну рідину на 1 сек., виймають із рідини та співставляють колір смужки із діагностичною кольоровою шкалою, що є в наборі тест-системи. Насичений фіолетовий колір смужки (++++), вважається позитивним на лейкоцитарну естеразу. Результат оцінюється через 2 хв після витягування тест-смужки з рідини. (Дивитись Інструкцію до тест-смужок).

Проведено порівняння двох груп з артритом після гормонального введення та бактеріальних септичних артритів.

Проведено аналіз клінічних, анамнестичні та лабораторних даних 37 хворих з інфекційним процесом в суглобах кінцівок, який виник після ЛВГК – (група 1), що застосовувались при лікуванні ревматологічних та дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів або параартикулярних тканин. Для порівняння даних ми обрали групу з 35 хворих з БА (група 2), які виникли, на нашу думку, гематогенним шляхом, тобто, даних за хірургічні втручання на суглобі або ЛВГК, відсутні. В обох групах визначали аналогічні параметри.

В обох групах оцінювалися та аналізувалися висновки (заключення) мікробіолога та патогістолога, де містилась інформація стосовно виду мікроорганізмів, форми гнійного запалення в суглобі.

Мікробіологічні дослідження на присутність та визначення виду

мікроорганізмів включали аналіз виділень з ран, вміст суглоба чи параартикулярної бурси, виділення отримані з нориць, абсцесів, флегмон, шматочки ураженої тканини (м'якотканинні та кісткові фрагменти), які брали під час операції чи/та перев'язки в до та післяопераційному періодах. Посів на поживні середовища з наступним виділенням чистих культур мікроорганізмів та ідентифікацію виконані у відповідності з діючими рекомендаціями в бактеріологічній лабораторії відділу мікробіології ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Серологічні дослідження виконано у відділі мікробіології ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», застосовували напівкількісну методику визначення рівня СРБ (1, 2, 3 або 4 «плюси»). За діагностичний титр антитіл до *S.aureus* приймається наявність аглютинації в розведенні сироватки хворого не нижче 1:640–1:1280. Для виявлення в сироватці крові антитіл до видоспецифічних антигенів *S.aureus*, виконується реакція аглютинації з полівалентними вакцинними штамами *S.aureus*. Діагностичним титром вважається 1:1280.

Матеріалом патоморфологічного дослідження були фрагменти патологічно змінених тканин колінних суглобів від 34 хворих на ІОА, яким раніше, з приводу деяких нозологічних одиниць здійснювали місцеве уведення глюкокортикоїдних препаратів (група «ГК-плюс»). Групою порівняння були тканини колінних суглобів 10 хворих на ІОА (група «ГК-мінус»). Всього здійснено патоморфологічне дослідження тканин 20 колінних суглобів – сумарно у двох групах порівняння.

Об'єктами гістологічного дослідження були фрагменти суглобових кінців кісток, сполучної тканини різного виду та ступеня організації та зрілості, здебільшого частини трансформованої суглобової капсули (СК) та фрагменти суглобових виростків стегнової та великогомілкової кісток.

Після фіксації у 10%-вому розчині формаліну та декальцинації кісткової тканини у 5%-вій азотній кислоті у різних площинах вирізали поздовжні блоки тканин товщиною 3 мм, виконували гістологічну проводку та заливання

шматочків у целоїдин, на санному мікротомі одержували зрізи товщиною 10 мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином та гематоксиліном і пікрофуксином за ван Гізоном. Гістологічні дослідження проводили на мікроскопах МБС-2 та Olympus CX-41, мікрофотографії одержували фотоапаратом Nikon D90, закріпленим на вертикальному тубусі мікроскопа або оснащеним фотооб'єктивом з фокусною відстанню 50 мм та подовжувальними кільцями у режимі макрозйомки.

Після вивчення морфологічних змін тканин колінних суглобів хворих обох груп порівняння визначали морфометричні показники, які відображають стан патологічних процесів у СК та суглобових кінцях виростків стегнової та великогомілкової кісток.

З-поміж морфометричних якісних та градаційних показників після виконання гістологічного дослідження визначали наступні:

- будова капсули осередку інфекційного запалення, тобто зміненої СК – вид сполучної тканини, що переважає;
- ексудативний компонент інфекційного запалення у внутрішньому шарі СК – вид запалення, яке за обсягом переважає;
- продуктивний компонент інфекційного запалення у внутрішньому шарі СК – активність запалення, яке за обсягом переважає;
- властивості пануса на поверхні та у товщі ураженого СХ, або на поверхні субхондріальної кісткової пластинки (СКП);
- хондронекрози у СХ суглобового виростка кістки, їхня поширеність;
- вираженість дистрофічно-деструктивних змін (ДДЗ) у тканинах суглобової поверхні епіфіза кістки;
- активність запального процесу в каналах субхондріальної кісткової пластинки та прилеглої спонгіози суглобового виростка.

Відмінності частоти випадків високого та низького ступенів вираженості якісних та градаційних показників, у хворих, що належать до певних груп порівняння, визначали за критерієм Фішера (формула з факторіалами), що застосовується за сумарного числа спостережень менш ніж $n = 30$, після розподілу

всіх випадків за таблицею 2×2 , з розрахунком ймовірності помилки p при відкиданні нуль-гіпотези про відсутність статистичних відмінностей між параметрами частот, що порівнювалися. Статистичний аналіз з визначенням середніх параметрів та частот випадків різних градацій вираженості клінічних, клініко-лабораторних та морфометричних показників, а також вірогідності їхніх міжгрупових відмінностей; кореляційний аналіз асоціативних зв'язків між окремими клінічними, з одного боку, та морфометричними показниками ураження тканин суглобів – з іншого боку.

При оцінці імунного стану – на імунологічне дослідження було обстежено 26 пацієнтів (основна група) із інфекційно-запальними ускладненнями у кістках та суглобах після місцевого застосування ГКП з приводу лікування запальних або дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів.

Серед хворих було 11 чоловіків та 15 жінок. Вік пацієнтів складався від 22-х до 74 років: хворих до 40 років було – 3, від 41 до 50 років – 7, від 51 до 60 років – 7, від 61 до 70 років – 7, більше 70 років – 2 хворих. Середній вік – 54,9 років. З тривалістю захворювання 1 міс було 7 хворих, від 1 до 2 міс – 4 хворих, від 3 до 4 міс – 4 хворих, від 5 до 6 міс – 4 хворих, від 7 до 12 міс – 5 хворих, від 1 до 2 років – 2 хворих. Середня тривалість процесу 6,1 міс.

Також нами були обстежені 17 хворих з септичними артритамі (група порівняння), у яких гнійно-запальний процес розвинувся внаслідок гематогенного заносу інфекції в суглоб і не є ускладненням місцевого використання ГКП, хірургічного втручання, лікувальної або діагностичної пункції суглобів.

Серед пацієнтів було 13 чоловіків та 4 жінки. За віком хворі розподілилися таким чином: 2 хворих були у віці від 30 до 40 років, 3 хворих мали вік від 40 до 50 років, ще 2-е – від 51 до 60 років, 7 – перебували у віці 61-70 років, і ще 3 мали найбільш поважний вік від 71 до 80 років.

Тривалість захворювання становила до 1 міс – у 2 хворих, 1-2 міс – у 5 хворих, 3-4 міс – у 4 хворих, 4-6 міс – у 3 хворих, 6-12 міс – 3 хворих.

У якості контролю нами були використані дані 30 здорових осіб відповідного віку та статі.

В периферичній крові вивчали вміст лімфоцитів та їх субпопуляцій за кластерами диференціювання з моноклональними антитілами: Т-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів: відповідно CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ клітин. Вміст імуноглобулінів класів А, М та G визначали методом простої радіальної імунодифузії в агарі (Mancini G. et al., 1965). Рівні циркулюючих імунних комплексів встановлювали за методом преципітації у 3,5% поліетиленгліколі (ПЕГ).

2.3. Статистичні методи дослідження

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася з використанням аналізу частотних і зведених таблиць, таблиць спряженості та методів описової статистики для категоріальних параметрів, які представлені через розподіл даних у вигляді абсолютного числа випадків, та розподіл у %. Для порівняння категоріальних (якісних) параметрів використано критерій Хі-квадрат, та точний критерій Фішера. Обчислення проводили на ПК із використанням електронних таблиць Microsoft Excel. Аналіз частотних і зведених таблиць, таблиць спряженості, визначення показників описової статистики та візуалізацію варіативності даних в групах – із використанням електронних таблиць Microsoft Excel, програми Statistica 13. Кількісні ознаки представлено через середню арифметичну (М) та стандартне відхилення (SD). Порівняння кількісних ознак між групами проведено з використанням Т-критерія чи дисперсійного аналізу. Для оцінки результатів граничний рівень похибки прийнято на рівні не більше 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Результати патоморфологічного дослідження після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів в експерименті

В результаті проведеного експериментального дослідження на щурах проведено порівняння частотних відмінностей в капсулі суглоба, суглобових відділах синовіальної капсули, хрящовій тканині, кісткові – хондронекрози та остеохондрорезорбція.

Щури I групи були здорові та відповідали протоколу здорових тварин, у них були відсутні зміни в суглобовому хрящі (СХ) та ознаки запалення в капсулі суглоба (КС). Було відсутнє потовщення в синовіальному шарі суглобової капсули (СШСК), у бокових ділянках і міжвиростковій ямці, відсутня деструкція виростків стегнової та великогомілкової кістки.

При загальному порівнянні комплексу патологічних змін, які відбуваються в анатомічних структурах колінного суглоба піддослідних тварин встановлено, що зміни, які відбуваються у тварин II групи, суттєво відрізняються від патології, яка розвивається у колінних суглобах тварин III та IV групи. До того ж патологічні процеси, які відбуваються у тканинах тварин III та IV груп спостереження, як якісно, так і у кількісно, дуже подібні між собою і за деякими проявами не мають достовірних відмінностей.

Патологічні зміни у суглобовій капсулі тварин II групи виражені непостійно і відповідають інфільтративно-продуктивному синовіїту низького ступеня. Основним проявом цієї патології є слабка або помірна макрофагальна інфільтрація СШКС. При цьому наявності запального ексудату у порожнині суглоба та на поверхнях СШСК та СХ не відзначено. У деяких тварин у СХ медіальних виростків стегнової кістки визначали дистрофічно-некротичні зміни хондроцитів, а також, непостійно, ознаки остеохондрорезорбції у тканинах виростків суглобових кінців стегнової та великогомілкової кісток.

У II групі тварин випадки із високим ступенем вираженості запального процесу в КС не залежали від кратності уведень 3 або 7 ін'єкцій ГК. Вважаємо, що вплив патогенного фактору (ГК) на незмінену СШСК є доволі слабким та суттєво не посилюється при збільшенні кратності уведень ГК (рис. 3.1.1).

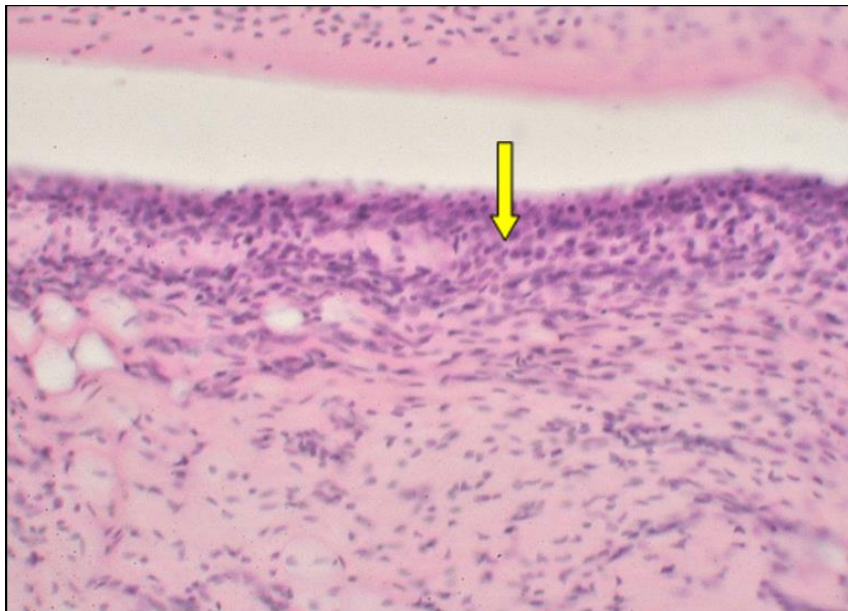


Рис. 3.1.1 Мікрофото гістопрепарата суглоба щура групи II, через три доби після семиразового уведення КС. Пофарбування гематоксилином та еозином. Загальне збільшення 150×. Продуктивно-інфільтративне запалення низької активності (позначено стрілкою) у СШСК.

Що стосується показника дистрофічно-некротичних і деструктивних змін у СХ виростків стегнової кістки після семиразового уведення ГК, то для випадків високого ступеня запалення спостерігали наступні зміни: хондронекрози 10-50% та більше, остеохондрорезорбція відсутня; різниця частот змін у СХ виростків стегнової кістки статистично не вірогідна: $n=13$, $\chi^2=0,048$ для медіального виростка та $n=13$, $\chi^2=0,174$ для латерального виростка (рис. 3.1.2).

Можна відзначити факт дещо більшої стійкості СХ великогомілкової кістки при семиразовому уведенні до прямої дії ГК, порівняно з СХ стегнової кістки. Подібну особливість можна пов'язати з природними морфологічними особливостями СХ виростків великогомілкової кістки щурів: зазвичай СХ у

виростках великогомілкової кістки більш товстий, порівняно з опозиційними ділянками СХ стегнової кістки.



Рис. 3.1.2 Мікрофото гістопрепарата колінного суглоба щура групи II, через 14 діб після триразового введення КС в суглоб. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 140×. Хондронекрози (позначено стрілками) у СХ виростка великогомілкової кістки після введення ГК. Ступінь вираженості хондронекрозів у СХ – середній.

Патологічні зміни у тканинах тварин III та IV груп відповідали гістологічним змінам, характерним для гострого остеоартриту колінного суглоба. У більшості випадків, починаючи з коротких строків (8 діб) від початку введення інфікуючої суспензії, реєстрували ознаки гострого синовііту з вираженими ознаками ексудативного та продуктивного запалення, накопиченням запального ексудату у порожнині суглоба та на поверхнях СШСК, СХ та менісків. Гострий запальний процес визначали також у ділянках спонгіози епіфізів стегнової та великогомілкової кісток, прилеглих до СХ та бокових ділянок кортексу епіфізів поблизу місць прикріплення СК: в цих ділянках часто спостерігалася остеохондрорезорбція з наявністю скупчень багатоядерних гігантських клітин остеокалстичного типу, що зазвичай трапляється у місцях триваючої секвестрації уражених ділянок кісткової та хрящової тканини при остеомієлітах та

остеоартритах. У більшій частині випадків за довготривалого спостереження (30-41 доба) у тварин цих дослідних груп знаходили грубі порушення структур колінного суглоба: персистування продуктивного та часто також і ексудативного запалення СК, із значним фіброзуванням СК та порожнини суглоба, вираженою деструкцією та часто – секвестрацією фрагментів виростків суглобових кінців кісток.

Гістоморфологічні зміни тканин колінного суглоба експериментальних тварин II групи статистично значимо відрізнялися від III групи. У тварин з триразовим уведенням і строком спостереження 3 доби: активність ексудативного запалення високого ступеня: у медіальній стінці (рис. 3.1.3) КС (n=14, $\chi^2 = 7,292$, $p < 0,01$) (табл. 3.1.1); у латеральній стінці КС (n=14, $\chi^2 = 7,292$, $p < 0,01$) (табл. 3.1.2).

Вираженість остеохондрорезорбції у епіфізі суглобового кінця: медіального виростка великогомілкової кістки (n=14, $\chi^2 = 7,292$, $p < 0,01$) (табл. 3.1.5); латерального виростка великогомілкової кістки (n=13, $\chi^2 = 7,022$, $p < 0,01$) (табл. 3.1.6).

Таблиця 3.1.1

Патологічні зміни в КС щурів (медіальна стінка)

Назва морфологічного показника	Ступені вираженості показників	Група II 3 введення		Група II 7 введення		Група III 3 введення		Група III 7 введення		Група IV 3 введення		Група IV 7 введення	
		3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб
Ексудативне запалення	Низький ступінь	7	7	7	7	1	4	5	6	0	6	4	6
	Високий ступінь	0	0	0	0	6	3	3	1	6	0	2	0
χ^2						7,292 <0,01	4,978 <0,05						
Продуктивне запалення	Низький ступінь	7	7	6	7	1	2	2	3	0	5	2	6
	Високий ступінь	0	0	1	0	6	5	6	4	6	1	4	0
χ^2													

Примітка. Кольором однаковим позначено групи які брали для визначення χ^2 .

Таблиця 3.1.2

Патологічні зміни в КС щурів (латеральна стінка).

Назва морфологічного показника	Ступені вираженості показників	Група II 3 введення		Група II 7 введень		Група III введення		Група III 7введень		Група IV Введення		Група IV 7введень		
		3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	
Ексудати вне запалення	Низький ступінь	7	7	6	7	1	5	5	6	0	5	4	5	
	Високий ступінь	0	0	0	0	6	2	3	1	6	1	2	0	
χ^2						7,292 <0,01					5,486 <0,025			
Продукти вне запалення	Низький ступінь	7	7	6	7	1	5	0	0	3	0	4	2	5
	Високий ступінь	0	0	0	0	6	2	8	8	4	6	2	4	0
χ^2						7,292 <0,01	5,210 <0,025	10,214 <0,005						

Примітка. Кольором однаковим позначено групи які брали для визначення χ^2 .

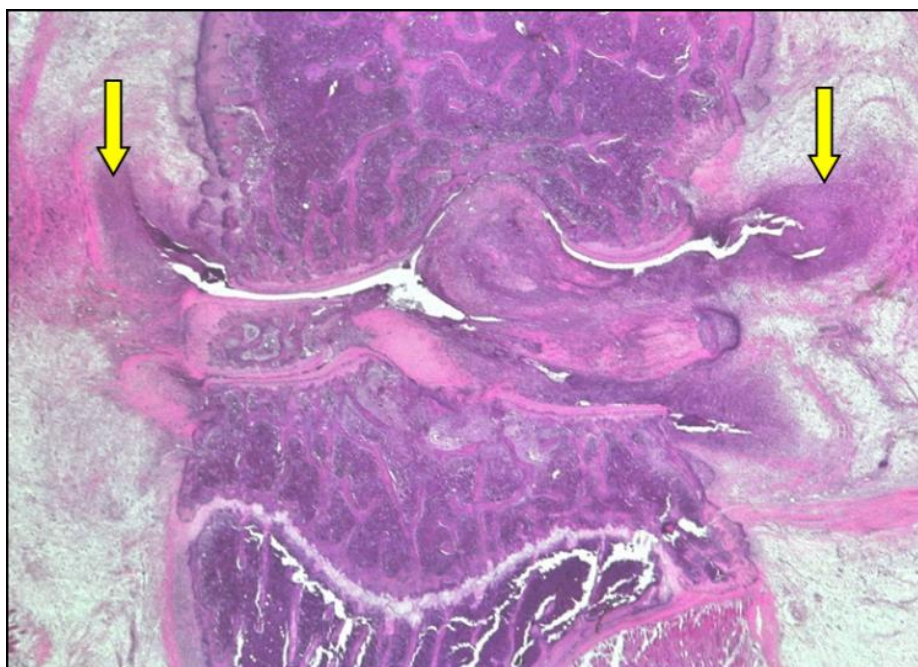


Рис. 3.1.3. Мікрофото гістопрепарата суглоба щура групи II, через 3 доби після триразового уведення в суглоб інфікуючої суспензії. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 12×. Загальний вигляд

колінного суглоба у стані тотального остеоартриту після інокуляції стафілокока у синовіальне середовище. Запальні ураження КС позначено стрілками.

У тварин з триразовим уведенням і строком спостереження 14 діб: активність продуктивного запалення високого ступеня у медіальній стінці суглобової капсули ($n=14$, $\chi^2=4,978$, $p<0,05$) (табл. 3.1.1); поширеність остеохондрорезорбції у епіфізі суглобового кінця медіального виростка стегна ($n=13$, $\chi^2=7,022$, $p<0,01$) (табл. 3.1.3); медіального виростка великогомілкової кістки ($n=12$, $\chi^2=5,186$, $p<0,025$) (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.3

Патологічні зміни виростків у щурів стегнової кістки (медіальний виросток)

Назва морфологічного показника	Ступені вираженості показників	Група II 3 введення		Група II 7 введення		Група III 3 введення		Група III 7 введення		Група IV введення		Група IV 7 введення	
		3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб
Поширеність безклітинних ділянок матриксу (хондронекрозів) у СХ	Низький ступень: Хондронекрози не перевищують 10% у СХ зрізі	7	5	3	7	3	0	1	0	0	2	1	1
	Високий ступень: Хондронекрози не перевищують 10%-50% та понад у СХ зрізі	0	2	3	0	4	5	7	7	6	4	5	4
χ^2				0,0484					10,286<0,005			7,022<0,01	
Поширеність та активність хондрорезорбції у епіфізі СХ	Низький ступень: Ознаки резорбції не виражені в межах епіфіза або вираж. в поодиноких місцях та не скупчуються остеокласти	7	7	5	7	3	1	1	3	1	4	2	5
Поширеність та активність хондрорезорбції	Високий ступень: Ознаки резорбції не виражені в багатьох місцях епіфіза та є	0	0	1	0	4	5	7	4	5	2	4	0

бції у епіфізі СХ	скупчення остеокластів												
χ^2							7,022 <0,01	4,43 <0,05				3,974 <0,05	

Примітка. Кольором однаковим позначено групи які брали для визначення χ^2 .

Таблиця 3.1.4

Патологічні зміни виростків щурів стегнової кістки (латеральний виросток)

Назва морфологічного показника	Ступені вираженості показників	Група II 3 введення		Група II 7 введеннь		Група III Введенн я		Група III 7введеннь		Група IV введення		Група IV 7введеннь	
		3 доб	14 діб	3 доб и	14 діб	3 доб	14 діб	3 доб	14 діб	3 доб и	14 діб	3 доб	14 діб
Поширеність безклітинних ділянок матриксу (хондронекрозів) у СХ	Низький ступень : Хондронекрози не перевищують 10% у СХ зрізі	5	5	4	5	3	0	1	0	0	3	1	1
	Високий ступень : Хондронекрози не перевищують 10%-50% та понад у СХ зрізі	2	2	2	0	4	4	7	6	5	3	3	4
χ^2				0.174					7,336 <0,01				
Поширеність та активність хондрорезорбції у епіфізі СХ	Низький ступень: Ознаки резорбції не виражені в межах епіфіза або вираж. в поодиноких місцях та не скупчуються остеокласти	7	7	6	5	3	2	2	4	1	3	2	4
	Високий ступень : Ознаки резорбції не виражені в багатьох місцях епіфіза та є скупчення остеокластів	0	0	0	0	4	2	5	3	4	3	2	1

χ^2								4,27 3 <0,0 5					
----------	--	--	--	--	--	--	--	------------------------	--	--	--	--	--

Примітка. Кольором однаковим позначено групи які брали для визначення χ^2 .

У тварин з семиразовим уведенням і строком 3 доби: активність продуктивного запалення високого ступеня у латеральній стінці (рис. 3.1.4) КС (n=14, $\chi^2=10,214$, $p<0,005$) (табл. 3.1.2). Вираженість остеохондрорезорбції у епіфізі суглобового кінця: медіального виростка стегна (n=14, $\chi^2=4,430$, $p<0,05$) (табл. 3.1.3), латерального виростка стегна (n=13, $\chi^2=4,273$, $p<0,05$) (табл. 3.1.4), медіального виростка великогомілкової кістки (n=15, $\chi^2=4,051$, $p<0,05$) (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Патологічні зміни виростків щурів великогомілкової кістки (медіальний виросток)

Назва морфологічного показника	Ступені вираженості показників	Група II 3 введення		Група II 7 введень		Група III введення		Група III 7 введень		Група IV введення		Група IV 7 введень	
		3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб
Поширеність безклітинних ділянок матриксу (хондронекрозів) у СХ	Низький ступінь : Хондронекрози не перевищують 10%-50% у СХ зрізі	7	7	7	7	6	1	4	3	2	4	1	1
	Високий ступінь: Хондронекрози не понад 50% у СХ зрізі	0	0	0	0	1	4	4	3	4	2	4	5
χ^2							5,186 <0,025					5,186 <0,025	
Поширеність та активність хондрорезорбції у епіфізі СХ	Низький ступінь: Ознаки резорбції не виражені в межах епіфіза або вираж. в поодиноких місцях та не скупчуються остеокласти	7	7	7	7	1	1	3	3	0	4	0	4

	Високий ступінь: Ознаки резорбції невиражені в багатьох місцях епіфіза та є скупчення остеокластів	0	0	0	0	6	5	5	4	6	2	5	2
χ^2						7,292 <0,01	7,022 <0,01	4,051 <0,05				8.238 <0,005	

Примітка. Кольором однаковим позначено групи які брали для визначення χ^2 .

Таблиця 3.1.6

Патологічні зміни виростків великогомілкової кістки (латеральний виросток)

Назва морфологічного показника	Ступені вираженості показників	Група II 3 введення		Група II 7 введення		Група III 3 введення		Група III 7 введення		Група IV 3 введення		Група IV 7 введення	
		3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб	3 доби	14 діб
Поширеність безклітинних ділянок матриксу (хондронекрози в) у СХ	Низький ступінь : Хондронекроз и не перевищують 10%-50% у СХ зрізі	7	7	7	7	4	3	4	3	2	4	2	2
	Високий ступінь : Хондронекроз и не понад 50% у СХ зрізі	0	0	0	0	2	2	4	3	3	1	1	4
χ^2													
Поширеність та активність хондрорезорбції ї у епіфізі СХ	Низький ступінь: Ознаки резорбції невиражені в межах епіфіза або вираж. в поодиноких місцях та не скупчуються остеокласти	7	7	7	7	1	3	4	3	0	2	1	4
	Високий ступінь: Ознаки резорбції невиражені в	0	0	0	0	5	2	4	4	5	3	3	2

	багатьох місцях епіфіза та є скупчення остеокластів													
χ^2						7,022 <0,01							3,933 <0,05	

Примітка. Кольором однаковим позначено групи які брали для визначення χ^2 .

У тварин із семиразовим уведенням і загальними строками спостереження 14 діб: поширеність хондронекрозів у хрящі медіального виростка стегна ($n=14$, $\chi^2 = 10,286$, $p < 0,005$), латерального виростка стегна ($n=11$, $\chi^2 = 7,336$, $p < 0,01$).

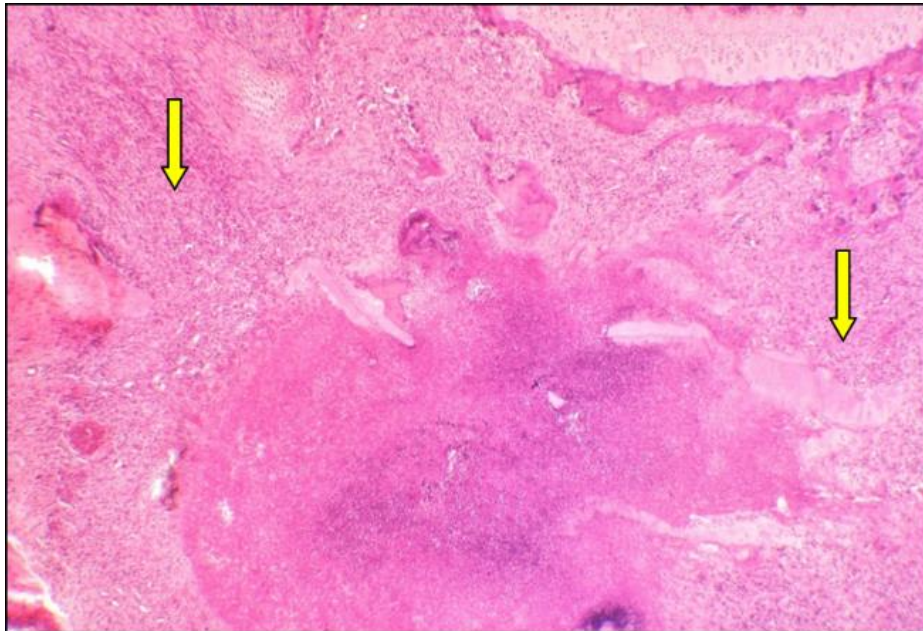


Рис. 3.1.4. Мікрофото гістопрепарата суглоба щура групи II через 14 діб після триразового уведення в суглоб інфікуючої суспензії. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільш. 30×Фібринозно-гнійний ексудат (у центрі мікрофото) та суглобова капсула в стані активного продуктивного запалення (позначено стрілками).

Отримані результати свідчать, що патогенний фактор інфікування суспензією мікробних тіл стафілокока відіграє вирішальну роль у розвитку низки патологічних змін, що відображають високий ступінь вираженості ураження тканин суглоба. Найбільше це стосується показників активності запального процесу у суглобовій капсулі, вираженості остеохондрорезорбції у виростках

суглобових кінців кісток та більшості показників, що відображають ступінь дистрофічно-некротичного ураження суглобових хрящів виростків.

При триразовому введенні в групі IV 85% випадків високого ступеня вираженості показників ексудативного та продуктивного запалення в обох стінках КС були вищими, ніж при семиразовому введенні (рис. 3.1.5).

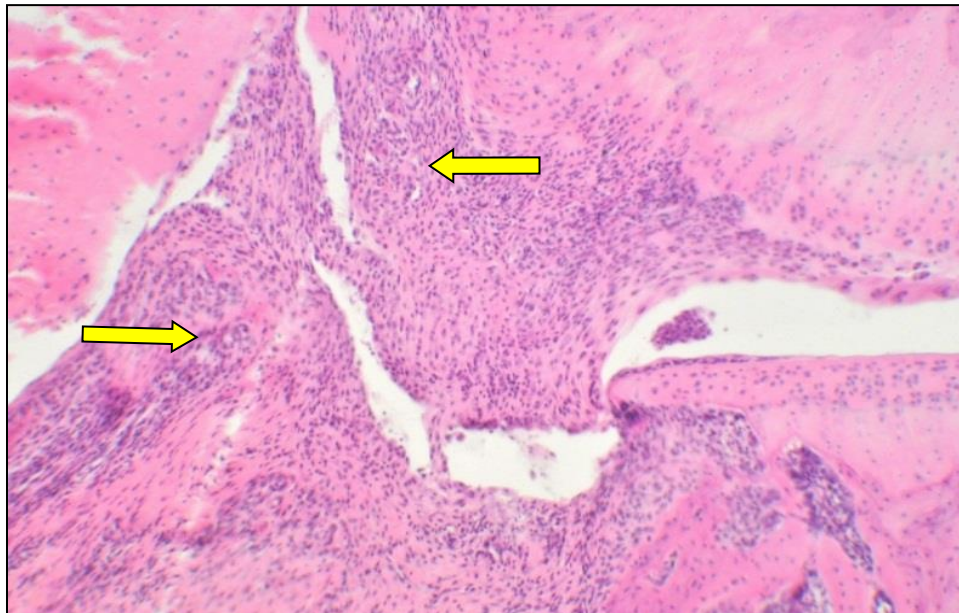


Рис. 3.1.5. Мікрофото гістопрепарата колінного суглоба щура групи III, через 14 діб після триразового поперемінного введення поперемінне введення в суглоб КС та інфікуючої суспензії). Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 75×.Запальний процес (позначено стрілкою) у синовіальному шарі СК в ділянці піднадколінкової складки у міжвиростковій ямці стегнової кістки.

На поширеність хондронекрозів у медіальних виростках стегнової кістки кратність введення ГК (3 або 7 разів) не впливала (відмінності частот випадків високого ступеня не виявлено), а у СХ латерального виростка стегнової та

великогомілкової кісток більший ступінь вираженості цього показника виявлявся частіше ніж при семиразових уведеннях (різниця частот не вірогідна). За показником «вираженість остеохондрорезорбції» (рис. 3.1.6) у латеральних виростках стегнової кістки кратність уведення 3 або 7 разів патогенних факторів не впливала (різниця частот відсутня), а у СХ всіх інших виростків стегнової та великогомілкової кісток більша частота випадків з високим ступенем вираженості цього показника виявлена при семиразових уведеннях (проте різниця частот випадків високого ступеня у підгрупах порівняння: «триразове-семиразове уведення» – виявилася не вірогідною).

Таким чаном, порівняння частот випадків високого ступеня вираженості показників у тварин III та IV груп встановлено, що серії з більшими частотами не виявляють певного нахилу в окремих групах та підгрупах, а наявні відмінності частот були недостовірні (показник $p > 0.05$). Одержані результати свідчать про значне домінування інфекційного фактору (стафілокок) у патогенезі гострого остеоартриту, порівняно з фактором прямої дії ГК на тканини колінного суглоба.



Рис. 3.1.6. Мікрофото гістопрепарата колінного суглоба щура групи III, через 14 діб після триразового поперемінного уведення в суглоб КС та інфікуючої суспензії. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення

75×Хондронекроз та ділянка триваючої остеохондрорезорбції (позначена жовтими стрілками) у виростку стегнової кістки; запальна інфільтрація у тканині синовіального шару СК (позначено білою стрілкою).

Узагальнюючи отримані результати досліджень зазначаємо, що основні характеристики морфологічних змін, які відображають стан патологічних процесів, встановлюються вже у порівняно ранні терміни, ймовірно до 3-7 доби від початку дії патогенних факторів: у II групі це – ГК, у III та IV групах – інфікування стафілококом ізольоване чи у поєднанні з ГК.

3.2 Результати біохімічного дослідження сироватки крові в експерименті

Гострофазні білки церулоплазмін, гаптоглобін, С-реактивний білок (СРБ) є маркерами, які характеризують запальний процес і проявляють високу кореляцію з активністю захворювання.

Аналіз результатів зміни концентрації гаптоглобіну в сироватці крові експериментальних щурів показав її вірогідне підвищення через 3 доби у IV групі на 37,5% ($p < 0,05$) стосовно контрольних значень. Порівняно зі щурами II і III груп спостереження зростання складало 33 і 32% відповідно (рис. 3.2.1).

За тих самих умов експерименту через 14 діб спостерігали підвищення рівня гаптоглобіну у щурів усіх досліджуваних груп. Найвищим – на 76,7% – воно було у тварин IV групи ($p < 0,001$). Тоді як у щурів II та III групи становило відповідно на 33,4% та 37,5% ($p < 0,001$) порівняно з контролем.

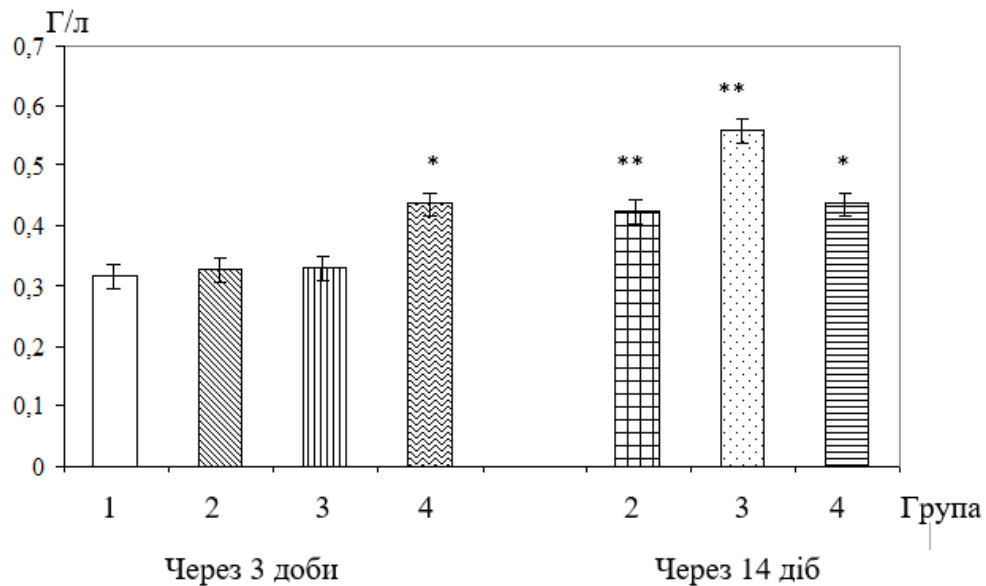


Рис. 3.2.1. Діаграма рівня гаптоглобіну у сироватці крові щурів окремих груп на 3 та 14 добу експерименту

Примітка * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – відносно контрольної групи

Рівень церулоплазміну в сироватці крові щурів II групи порівняно з контролем зріс майже однаково на 50 і 68,2% відповідно ($p < 0,001$) через 3 і 14 діб після останнього введення флостерону. Тоді як через 3 доби у III групі тварин збільшилася на 86,4% і на 763,6% після останнього введення *S. aureus* (рис. 3.2.2).

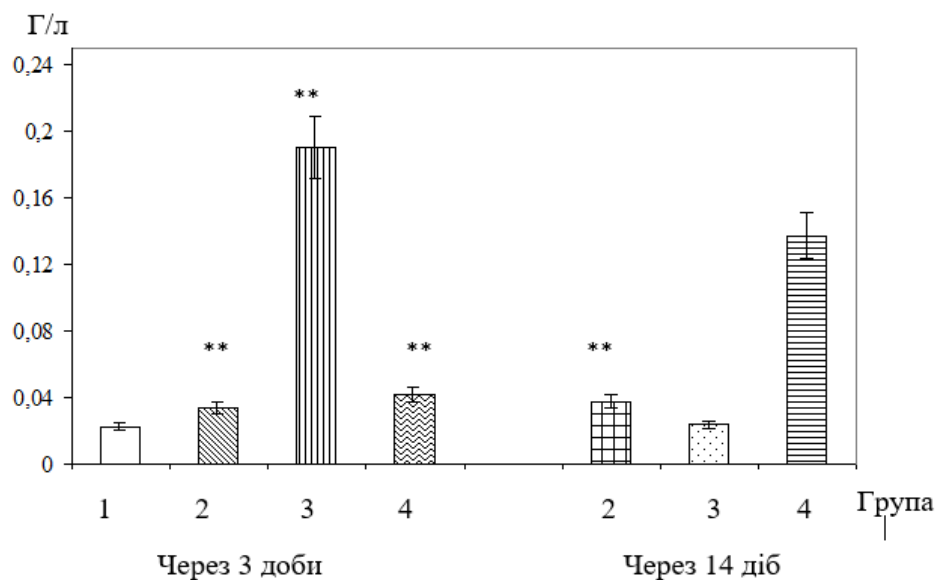


Рис. 3.2.2. Діаграма рівня церулоплазміну у сироватці крові щурів окремих груп на 3 та 14 добу експерименту.

Примітка * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – відносно контрольних щурів

Вміст СРБ вірогідно підвищився на 318% у щурів III групи через 3 доби після останнього введення *S. aureus*. Тоді як за тих самих умов експерименту, але через 14 діб, цей показник мав лише тенденцію до зростання. Найвищою концентрація СРБ була через 3 та 14 діб у тварин IV групи. Вона становила 636,4% і 1190,9% відповідно до контрольних значень ($p < 0,001$). Через 3 доби після останнього введення флостерону спостерігали тенденцію до збільшення рівня СРБ, тоді як через 14 діб його концентрація вірогідно зросла на 318,2% порівняно з контрольною групою (рис. 3.2.3).

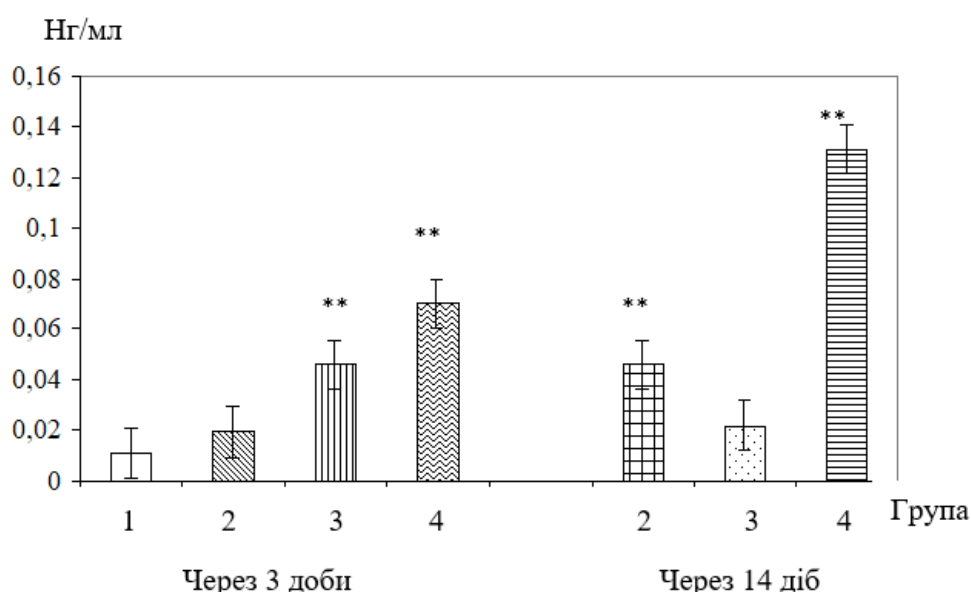


Рис. 3.2.3. Діаграма рівня С-реактивного білка у сироватці сироватці крові щурів окремих груп на 3 та 14 добу експерименту

Примітка * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – відносно контрольних щурів

Підвищення рівня ПКТ на 625% відбувалося через 14 діб після поперемінного введення флостерону та *S. aureus*. Після останнього введення флостерону (II група) цей показник у сироватці крові вірогідно не змінювався, тоді як через 14 діб вірогідно зростав на 30% ($p < 0,001$) відносно контрольних значень (рис. 3.2.4).

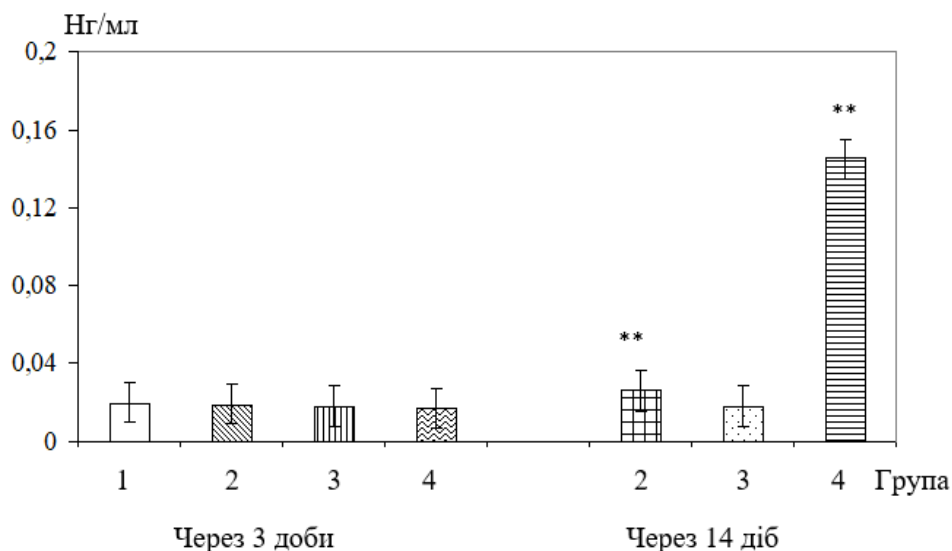


Рис. 3.2.4. Діаграма рівня прокальцитоніну у сироватці крові щурів окремих груп на 3 та 14 добу експерименту

Примітка * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – відносно контрольних щурів

Вище наведені дані свідчать, що запалення, спричинене інфікуванням стафілококом, додатково посилювалося введенням флостерону, що призвело до вірогідного підвищення рівня гаптоглобіну. Через 14 діб при посиленні запального процесу цей показник збільшився у всіх досліджуваних групах тварин, а найбільше (за аналогією до спостережень через 3 доби) при сумісному впливі флостерону і *S. aureus* 108 № 209. Вважаємо, що цей показник не відрізняється високою специфічністю при ранньому виявленні запального процесу.

Рівень прокальцитоніну в умовах проведення експерименту достовірно не змінювалася у сироватці крові щурів будь-якої експериментальної групи через 3 доби. Проте достовірні зміни через 14 діб при сумісному впливі флостерону і *S. aureus* вказує на більшу специфічність цього показника щодо розвитку бактеріальної інфекції.

Аналіз результатів зміни концентрації гаптоглобіну в сироватці крові щурів показав її вірогідне підвищення стосовно контрольних значень через 3 доби в усіх експериментальних групах відповідно на 226,18 % (II група), 801,85 % (III група)

і 172,24 % (IV група). Найвищим воно було через три доби за умов 7-разового введення *S.aureus* у колінний суглоб. Порівняно зі щурами II і IV груп зростання складало 177,46 % і 231,28 % відповідно (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Вміст гострофазних білків і прокальцитоніна в сироватці крові
експериментальних тварин при 7-ми кратному локальному введенні
гормонального препарату флостерона та *S.aureus*

Показники	Контроль	Гормон (флостерон)		Інфекція (<i>S.aureus</i>)	
		3 доб, n=7	14 доб, n=7	3 доб, n=7	14 доб, n=7
Гаптоглобін, г/л	0,317±0,004	1,034±0,011	1,016±0,006**	2,859±0,047	0,690±0,021**
Церулоплазмін, г/л	0,022±0,001	0,039±0,003**	0,040±0,001**	0,085±0,021	0,043±0,005
СРБ, нг/мл	0,011±0,003	0,134±0,013	0,139±0,011**	0,271±0,018	0,329±0,042*
Прокальцитонін, нг/мл	0,020±0,001	0,023±0,001	0,020±0,001**	0,019±0,002	0,033±0,005

Примітка * $p<0,05$; ** $p<0,001$.

За тих самих умов експерименту через 14 діб лише у щурів IV групи спостерігали найбільше зростання рівня гаптоглобіну на 775,08 % ($p<0,05$) порівняно з контролем. Тоді як у щурів II групи його вміст залишався майже на тому самому рівні, що і після вимірювання через три доби. У тварин III групи концентрація гаптоглобіну в сироватці крові була вищою за контрольні значення на 117,67 %. Проте вона була значно нижчою (на 85,33%) порівняно з вимірюванням через три доби (табл. 3.2.2).

Рівень церулоплазміну в сироватці крові щурів II групи порівняно з контролем зросла майже однаково на 77,27 % і 81,82 % відповідно ($p<0,001$) через 3 і 14 діб після останнього введення флостерону. На 286,36 % і 122,73 % вона підвищилася через 3 та 14 діб після 7-разового введення *S.aureus* у колінний суглоб. Тоді як через три доби після поперемінного введення флостерона та *S.aureus* збільшилася на 613,64 % і ще більше через 14 діб – на 640,91 % після останнього введення *S.aureus*.

Вміст гострофазних білків і прокальцитоніна в сироватці крові експериментальних тварин при 7-ми кратному локальному введенні флостерон+ S.aureus

Показники	Контроль	Флостерон + S.aureus	
		3доб, n=7	14доб, n=7
Гаптоглобін, г/л	0,317±0,004	0,863±0,028**	2,774±0,052
Церулоплазмін, г/л	0,022±0,001	0,157±0,013**	0,163±0,015
СРБ, нг/мл	0,011±0,003	0,104±0,014	0,201±0,023
Прокальцитонін, нг/мл	0,020±0,001	0,067±0,002	0,044±0,004

Примітка * $P<0,05$; ** $P<0,001$

Найвищою концентрація С-реактивного білку була через 3 та 14 діб у щурів III групи. Через 3 доби вона відрізнялася від контрольних значень на 2363,04% і на 1890,91% через 14 діб. Дещо нижчими ці значення були у тварин II групи через 3 і 14 діб відповідно 1118,18% і 1163,04% стосовно контролю. Після 3 та 14 діб у щурів IV групи рівень СРБ становив 1754,55 % і 1727,27 % відповідно від контрольних значень.

Із вищенаведених даних встановлено, що рівень гаптоглобіну достовірно підвищився у сироватці крові щурів як через 3, так і 14 діб у всіх досліджуваних групах тварин порівняно з контролем. Найбільше підвищення відносно контрольних значень відзначено через 3 доби після семиразового введення S.aureus у колінний суглоб. Однак через 14 діб воно вже було не таким суттєвим і значно нижчим (на 85,33%) порівняно з вимірюванням через три доби. Лише у щурів IV групи спостерігали вірогідне зростання рівня гаптоглобіну на 775,08 % ($p<0,05$) порівняно з контролем і на 77,78% зниженим порівняно з вимірюванням через три доби. Вважаємо, що цей показник відображає, перш за все, первинну активацію запального процесу, посиленню якої сприяв гормональний препарат флостерон. Тому його визначення може бути ефективним через більш тривалий

термін, якщо до бактеріальної інфекції призводять декілька чинників, посилюючи один одного.

Рівень церулоплазміна у сироватці крові зростав у всіх експериментальних щурів за весь період спостереження і мало відрізнявся між 3 і 14 добами. Ймовірно синтез церулоплазміна посилюється саме впродовж перших трьох діб інфекційного процесу, що і призводить до підвищення його вмісту. Відсутність зростання в подальшому швидше за все зумовлена виснаженням ферментного антиоксидантного резерву сироватки, компонентом якої є церулоплазмін через його здатність зв'язувати вільні радикали кисню та інактивувати їх.

Найбільше з усіх гострофазних білків зростала в сироватці крові концентрація С-реактивного білка у всіх без виключення досліджуваних групах щурів, що доводить його високу ефективність для виявлення запальних процесів різної важкості.

Концентрація прокальцитоніна в умовах проведення нашого експерименту достовірно змінювалася у сироватці крові щурів через 14 діб після введення *S.aureus* і через 3 та 14 діб при сумісному впливі флостерона і *S.aureus*. Тобто при посиленні бактеріальної інфекції цей показник є більш специфічним.

Таким чином, визначення гаптоглобіну відображає, перш за все, первинну активацію запального процесу, підвищення рівня якого сприяв гормональний препарат. Тому його визначення може бути ефективним через більш тривалий термін, якщо до бактеріальної інфекції призводять декілька чинників, посилюючи один одного. В той же час синтез церулоплазміна зростає саме впродовж перших трьох діб інфекційного процесу, що перетворює його у результативний маркер для виявлення раннього інфекційного ускладнення. Динаміка змін рівня СРБ в сироватці крові продемонструвала найвищу кореляцію з активністю інфекційного процесу, що доводить його високу ефективність для виявлення запальних процесів різної важкості, вибору адекватного лікування та прогнозу перебігу захворювання.

3.3 Результати рентгенологічного дослідження після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів в експерименті

Рентгенографічна характеристика колінних суглобів у щурів контрольної групи не мала специфічних змін. Співвідношення у колінних суглобах були не змінені, форма суглобових поверхонь чітка, структура кісткової тканини стегнової кістки та кісток гомілок не змінена (Рис 3.3.1.).



Рис. 3.3.1. Рентгенографія кінцівок щурів контрольної групи.

В щурів II групи (при введенні ГК) – рентгенологічні зміни в суглобах були відсутні як і при трикратному введенні і семикратному введенні в суглоб та з інтервалом виведення з експерименту через 3 доби і через 14 діб виведення з експерименту (Рис 3.3.2.).



Рис. 3.3.2. Рентгенографія кінцівки II група: а) 3 кратне введення зліва, 3 доба після виведення з експерименту; б) 7 кратне введення справа, 14 діб після виведення з експерименту.

В III групі (при введенні у суглоб золотистого стафілокока) щурів були виявлені наступні рентгенологічні зміни. Після виведення щурів з експерименту на 3 добу (при трьохкратному та семикратному введенні) не відмічалось специфічних змін співвідношень у суглобах, формі суглобових поверхонь та структури кісткової тканини. Проте на 14 добу після виведення тварин з експерименту як при трьохкратному (Рис 3.3.3.) так і при семикратному введенні (Рис 3.3.4) золотистого стафілокока відмічалось звуження суглобової щілини, деструкція суглобової поверхні, в деяких випадках відбувався лізис субхондральної кісткової тканини. Отримані дані свідчать, що рентгенологічні зміни із ознаками інфекційного остеоартиту проявлялись лише на 14 добу після експерименту.



Рис. 3.3.3. Рентгенографія кінцівки III група: 3 кратне введення – 3 доби після виведення з експерименту (зліва); 3 кратне введення – 14 діб після виведення з експерименту (справа).



Рис. 3.3.4. Рентгенографія кінцівки III група: 7 кратне введення – 3 доби після виведення з експерименту (справа); 7 кратне введення – 14 доба після виведення з експерименту (зліва).

В IV групі (при введенні у суглоб золотистого стафілокока та ГК) щурів рентгенологічні зміни не мали суттєвої різниці у порівнянні із тваринами III групи, а саме після виведення щурів з експерименту на 3 добу (при трьохкратному та семиразовому введенні) не відмічалось специфічних змін співвідношень у суглобах, формі суглобових поверхонь та структури кісткової тканини; на 14 добу після виведення тварин з експерименту як при триразовому триразовому (Рис 3.3.5.) так і при семиразовому (Рис 3.3.6.) введенні золотистого стафілокока та ГК відмічалось звуження суглобової щілини, деструкція суглобової поверхні, в

деяких випадках відбувався лізис субхондральної кісткової тканини. Отримані свідчать, що рентгенологічні зміни із ознаками інфекційного остеоартриту проявлялись лише на 14 добу експерименту; наявність інфекційного збудника у суглобі є провідним фактором розвитку та прогресування інфекційного остеоартриту.



Рис. 3.3.5. Рентгенографія кінцівки IV група: 3 кратне введення – 3 доба після виведення з експерименту (зліва); 3 кратне введення – 14 доба після виведення з експерименту (зліва).



Рис. 3.3.6. Рентгенографія кінцівки IV група 7 кратне введення – 3 доба після виведення з експерименту(зліва); 7 кратне введення – 14 доба після виведення з експерименту (справа).

За матеріалами розділу здобувачем опубліковані такі наукові праці:

1. **WebOfScience / Scopus:** S.M. Magomedov, Yu.V. Polyachenko, N.P. Hrustai, I.G. Lytovka, V.I. Sabadash, T.A. Kuzub, L.V. Polishchuk. Effect of flosteron on the content of acute-phase proteins and procalcitonin in infectious arthritis in rats. Fiziol. Zh. 2021; 67(5): 39-43. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.05.039>.
2. Magomedov S., Litovka I.H., Hrustai N.P., Sabadosh V.I, Kuzub T.A. Polishchuk L.V. Efficiency of determination of acute phase proteins and procalcitonin under the conditions of experimental infectious arthritismice//Biotechnologia acta, 2022. – V.15, N5:58-62. <https://doi.org/10.15407/biotech15.05.058>
3. С. Магомедов, Ю.В. Поляченко, М.П. Грицай, І.Г. Літовка, Сабадаш В.І., Т.А. Кузуб, Л. В. Полищук. Визначення гострофазних білків і прокальцитоніну за умов моделювання інфекційного артрити. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2022, № 3: 32-38. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-114-3-32-38>.
4. **Патент:** Грицай М. П. [UA], Сабадош В. І. [UA], Колов Г. Б. (UA), патентовласник ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних НАУК України» (UA). Спосіб моделювання інфекційного артрити. Патент № 152156 (UA), МПК (2006.01) G09B23/28; № u202201702, заяв. 25.05.2022, № Бюл.№ 44, 02.11.2022.
5. **Scopus:** С. Магомедов, Ю. В. Поляченко, М. П. Грицай, І. Г. Літовка, В. І. Сабадош, Н. О. Дехтеренко, Т. А. Кузуб. Інтерлейкін-6 та білки гострої фази як біомаркери септичного остеоартрити. Ортопедія, травматологія та протезування. 2025. № 2, ст. 66-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872025266-70>.

РОЗДІЛ 4.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

4.1 Особливості виникнення інфекційних ускладнень після локального введення глюкокортикоїдних препаратів

Інфекційні ускладнення (інфекційні процеси в окремих ділянках кінцівок і тулуба) розвинулися після ЛВГК, що застосовувались при лікуванні ревматологічних (та/або системних захворювань із залученням ендокринних і аутоімунних механізмів, гематологічних та пульмонологічних систем) – у 9 (24,3 %) випадках, дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів – у 10 (27,0 %) випадках і дегенеративно-дистрофічних уражень параартикулярних тканин – у 12 (32,4 %) випадках. Застосовувались внутрішньосуглобові та параартикулярні введення ГК.

Аналіз (статистичний та логістичний) взаємовідношень всіх вище перерахованих характеристик «особливостей» виникнення інфекційних ускладнень після локального введення глюкокортикоїдних препаратів не виявив жодних клінічно значимих кореляцій. Статистично достовірними, виявились факти більш частого застосування колегами препарату KENALOG у хворих з ревматологічними захворюваннями (χ^2 :11,15 (p =0,011; dof=3)), на противагу DIPROSPAN і FLOSTERON – у хворих з цукровим діабетом (χ^2 :9,21 (p =0,027; dof=3)). Коморбідність пацієнтів з ревматологічними захворюваннями більш часто зумовлена наявністю виразкової хвороби шлунка/12-палої кишки (χ^2 :6,55 (p =0,01; dof=1)), вірогідно зумовлена тривалим прийомом НПЗП та патологією серцево-судинної системи (χ^2 :5,98 (p =0,014; dof=1)), як однієї з патогенетичних особливостей.

Таким чином, гнійно–некротичний та гнійно–запальний інфекційний процес у більшості пацієнтів спостереження розвинувся впродовж декількох місяців після проведення маніпуляції внутрішньосуглобового або параартикулярного локального введення ГК, не залежно від типу та виду фармакологічного препарату (з однаковою частотою, в нашому дослідженні, після

застосування препаратів короткої та тривалої дії) та не залежно від патології, для зняття проявів якої він застосовувався (ревматологічної, дегенеративно-дистрофічних уражень суглоба чи дегенеративно-дистрофічних уражень параартикулярних тканин). Переважна більшість пацієнтів мали серйозну субкомпенсовану супутню патологію, яка в 2/3 випадків повинна була розглядатися, як відносно протипоказання для застосування ГК. Практично всі хворі не мали задокументованого факту локального введення ГК (тим більше із зазначенням дозування, кратності введень та часових інтервалів між ними, обґрунтування необхідності багаторазового повторного, мабуть неефективного, використання такого виду терапії).

Аналіз та оцінка анамнезу у пацієнтів вказує на наявність грубих найбільш частих ятрогенних помилок, що привели до виникнення та розвитку ускладнень: -неадекватна діагностична оцінка перед локальною ін'єкцією стану тканин та організму в цілому – не були діагностовані латентні інфекції (бо спроб їх виявити навіть не застосовувалось); – порушення рекомендацій щодо частоти (занадто короткі часові інтервали між) введення та дозування (дози безпосередньо, кількості маніпуляцій та типу препарату за тривалістю дії в співвідношенні з типом патології, для купіювання проявів якої ГК застосовувався); – пацієнти не були поінформовані про ризики, про можливі ускладнення та неінвазивні терапевтичні альтернативи; – відсутнє документування процедур та маніпуляцій; – була затримка або повна відсутність розпізнавання (та раннього зняття) інфекції, що розпочалась, після ін'єкції.

«Клінічна картина» інфекційного процесу у хворих залежала від багатьох факторів та була дуже варіабельна. Проведено оцінку та систематизацію отриманих даних, аналіз частотних таблиць та таблиць спряженості, логістичних і кореляційних залежностей та зв'язків таких показників і ознак, що мають суттєве практичне клінічне значення, як: топографо-анатомічні особливості локусів застосування ГК, клініко-патогенетичні механізми розвитку ускладнення та порушень анатомо-функціонального стану тканин, клініко-лабораторні прояви, вікові та гендерні залежності. Тут слід зазначити, що саме за віком та статтю

пацієнтів (як наведено на ілюстраціях розділу «Матеріали та методи») відмінності частотних показників та характеристик не мали статистичної значимості, тобто наведені нижче трактування та висновки ґрунтуються лише на закономірностях та особливостях розвитку інфекційного процесу після внутрішньосуглобового та параартикулярного (локального) введення ГК, в тому числі, по різному проявляючись у осіб конкретного віку і статі.

На момент госпіталізації в клініку інфекційний процес був у 11 (29,73 %) пацієнтів в гострій стадії, 16 (43,24 %) – підгострій, та ще у 10 (27,03 %) – хронічній стадії, активній норицевій фазі.

Розподіл пацієнтів за локалізацією та характером патологічного процесу у параартикулярних тканинах, слизових сумках, суглобах та суглобових відділах кісток чи їх ділянках, був наступним:

- септичний артрит – 21 (56,8 %), 6 (16,2 %) з яких – деструктивний артрит, решта – синовіїти;
- ознаки септичного бурситу – 11 (29,7 %), в трьох з яких у поєднанні з септичним артритом (синовіїтом);
- остеомієліт – 6 (16,2 %) (п'яткової кістки – 2 випадки, решту, по одному випадку – плечової, великогомілкової, таранної, великогомілкової і стегнової поєднано (колінний суглоб) кісток);
- ознаки лише некротизуючого фасциїту, абсцесу і/або флегмони тканин – 4 (10,8 %) (крижі, підошова поверхня п'ятки, колінний суглоб та підколінна ямка);

Проведено аналіз (статистичний та логістичний) взаємовідношень всіх вище перерахованих «особливостей», характеристик, показників і ознак, що мають суттєве практичне клінічне значення. Виявлено наступні статистично значимі залежності та зв'язки інфекційних ускладнень після локального введення глюкокортикоїдних препаратів:

- гостра стадія інфекційного процесу була ($\chi^2: 8,28$ ($p=0,016$; $dof=2$)) в усіх 10 (27 %) випадках «ураження лише м'яких тканин» після параартикулярного застосування (некротизуючий фасциїт, абсцес і/або флегмона тканин). При цьому

підгострий та хронічний (в активній норицевій фазі) перебіг були в таких випадках не притаманними;

- септичний артрит 31 (83,8 %) випадку (синовіїт, без деструкції суглобових кінців та остеомієліту кісток) перебігав з переважанням «шаблону» підгострого клінічного варіанту (χ^2 :17,05 ($p<0,001$; $dof=2$)) та розвинувся після внутрішньосуглобового введення ГК-препаратів з приводу дегенеративно-дистрофічного ураження суглоба (χ^2 :14,15 ($p=0,001$; $dof=2$));

- всі 6 (16,2 %) пацієнтів з деструкцією та остеомієлітом (п'яткової, плечової, великогомілкової, таранної і стегнової кісток) мали хронічну стадію, активну норицеву фазу інфекції.

За даними літератури, на тлі ГК-терапії клінічна картина інфекційного артриту зазвичай буває стертою, а у хворих похилого віку та виснажених осіб можливий поступовий початок артриту, помірність загальних і місцевих ознак запалення, хронічний перебіг. На нашому ж матеріалі ми не виявили жодних клінічно значимих кореляцій (статистично значимих відмінностей частоти септичного артриту від віку та статі хворого) (рис. 4.2.1). Але наявна більш виразна вікова тенденція до підгострого перебігу інфекційного процесу після локального введення глюкокортикоїдних препаратів взагалі (на всіх випадках в дослідженні) (рис. 4.2.2).

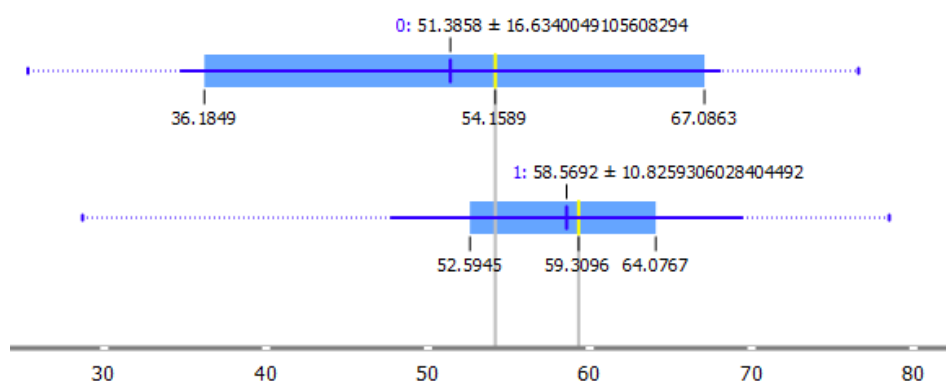


Рис.4.2.1 – Коробковий графік розподілу за віком хворих з септичним артритом (1) та іншими клінічними варіантами інфекційного процесу (0)

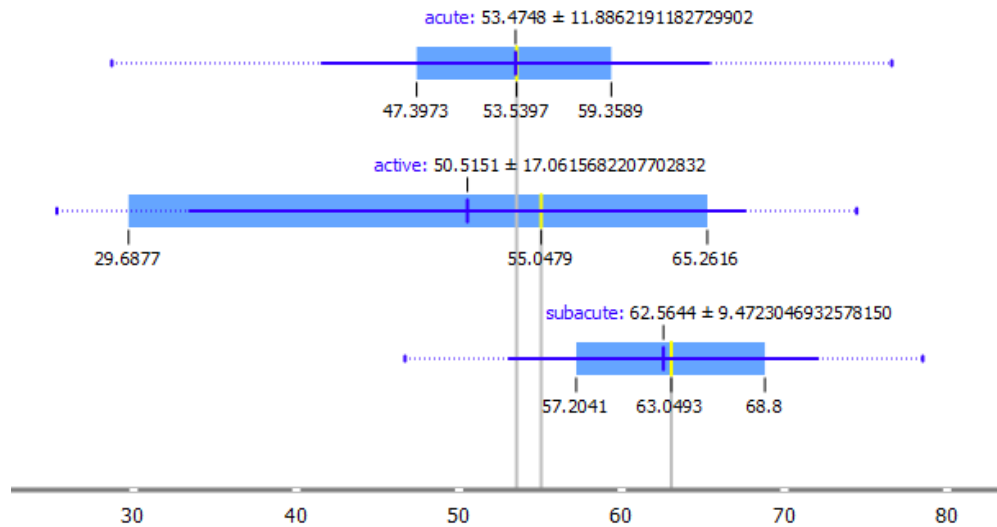


Рис.4.2.2 – Коробковий графік розподілу за віком хворих з гострим (acute), підгострим (subacute) клінічними варіантами та хронічною стадією, активною норицевою фазою (active) інфекційного процесу.

Клінічні варіанти перебігу інфекційного процесу залежали від шляху введення ГК-препарату (внутрішньосуглобово чи параартикулярно) та визначалися, ґрунтуючись на даних клінічних і інструментальних візуалізованих (рентгенографія, КТ, МРТ, УЗД) досліджень (обстежень).

Після параартикулярного введення в ділянки ентезисів розвинулися гострі септичні ускладнення (абсцес і/або флегмона параартикулярних м'яких тканин, некротизуючий фасциїт) з типовими клініко-лабораторними проявами (лейкоцитоз з «сувом лейкоцитарної формули вліво», підвищення ШОЕ та рівня ЦР-Б), що при відсутності адекватних лікувальних заходів приводило до розвитку остеомієліту, переходу патологічного процесу в підгостру та хронічну (активну норицеву фазу) стадії. По такому ж сценарію відбувався розвиток септичного бурситу, при цьому останній був характерним для пацієнтів порівняно молодшої вікової підгрупи.

Після внутрішньосуглобового введення виникли та розвинулися випадки септичного артрити (синовіїту), переважно підгострого або гострого, але з вираженим підвищенням ШОЕ без вираженого лейкоцитозу. При його тривалому

існуванні або при відсутності адекватних лікувальних заходів прогресування приводило до септичного деструктивного артриту та, в подальшому, до остеомієліту суглобових відділів кісток, що утворюють суглоб. В загальному статусі таких пацієнтів виявлялися ознаки анемії.

4.2 Порівняння двох груп з артритом після гормонального введення та бактеріальних-септичних артритів.

Проведено аналіз в групах хворих з БА після ЛВГК, в порівнянні з гематогенними БА, для виявлення клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання.

Для дослідження ми обрали хворих, які лікувались у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «ІТО НАМН України» за останні 10 років. При порівнянні за статтю груп (Таблиця 4.3.1), ми виявили значну перевагу жінок (60,5%) в першій групі та чоловіків в другій (80%). Різниця між групами є статистично значима ($p=0,004$).

Таблиця 4.3.1

Розподіл груп за статевим складом

Стать		Група 1	Група 2	Всього
Ж	n	22	7	29
	%	59,5%	20%	41,1%
Ч	n	15	28	43
	%	40,5%	80%	58,9%
Всього	n	37	35	72
	%	100%	100%	100%

Середній вік в групі 1 склав $57,9 \pm 12,9$ років (від 24 до 78 років) та групі 2 – $54,1 \pm 13,1$ роки (від 28 до 75 років) $p=0,223$ (Таблиця 4.3.2). Не зважаючи на відсутність статистично значимої різниці, ми побачили значну перевагу більш молодій категорії хворих (28 – 50 років) в групі з бактеріальними артритами.

Таблиця 4.3.2

Порівняння досліджуваних груп за кількісними параметрами.

	Група 1 (n=37)		Група 2 (n=35)		p
Показники	М	SD	М	SD	
Вік (років)	57,64	13,08	54,11	13,31	0,260
Тривалість	154,64	169,73	269,43	216,90	0,015*

*- різниця статистично значима ($p<0,05$); М /SD – середня арифметична, стандартне відхилення.

Показник середньої тривалості захворювання, є не зовсім показовим, так як хворі госпіталізуються у відділ на різних фазах захворювання, з різним анамнезом та, як правило, вже після спроб консервативного та оперативного лікування. Але, при порівнянні, ми виявили значну варіабельність, по цьому параметру, в групі 2. В групі 1 хворі були госпіталізовані у відділ в середні терміни, переважно після переходу процесу у хронічний. Визначено статистично достовірну ($p<0,05$) різницю – група 1 – середній термін склав 155 ± 170 днів, проти групі 2, де цей показник суттєво більший – $269,43\pm216,90$ днів, $p=0,015$ (Таблиці 4.3.2). Це можливо пояснити тим, що в другій групі переважали хворі, як з гострим артритом так і після неефективних спроб оперативного лікування (після дебрідменту суглоба без його резекції) (Таблиця 4.3.3).

З таблиці 4.3.3 виходить, що при порівнянні в групах за активністю запального процесу, є статистично достовірна різниця ($p=0,0001$). В групі пацієнтів з інфекцією після ЛВГК переважає фаза нестійкої ремісії, або хронічним інфекційним процесом в суглобі (43,3%), при гематогенному БА переважають активні форми (54,3%) (Таблиця 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Розподіл пацієнтів в групах за рівнем активності

Активність		Група 1 (n=37)	Група 2 (n=35)	Всього
Активна	n	10	19	29
	%	27	54,29	40,3
Гостра	n	11	13	24
	%	29,7	37,14	33,3
Нестабільна ремісія (хронічний процес)	n	16	3	19
	%	43,3	8,57	26,4
Всього	n	37	35	72
	%	100	100	100

В таблиці 4.3.4 представлено статистичне порівняння супутньої патології у хворих з артритом. Закономірно виявлено значиме переважання в першій групі пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями суглобів – патології, з приводу якої і проводились введення ГК. В другій групі достовірно переважали наступні супутні стани: хронічна абдомінальна патологія, наявність пептичної виразки та наркоманія.

Таблиця 4.3.4

Статистичне порівняння супутньої патології.

Патологія		Група 1 (n=37)	Група 2 (n=35)	Всього	p
Діабет	n	10	8	18	0,683
	%	27	22,6	24,66	
reg_dystrophy	n	4	2	6	0,434
	%	11	5,71	8,22	
degenerative	n	8	2	11	0,051
	%	22	5,71	15,07	
Ревматоїдний артрит	n	8	3	11	0,124
	%	22	8,57	15,07	
Кардіоваскулярні хвороби	n	14	8	22	0,168
	%	38	22,86	30,14	
Церебральна патологія	n	0	2	2	0,140
	%	0,0	5,71	2,74	
Онкологія	n	0	3	3	0,069
	%	0,0	8,6	4,1	
Абдомінальна патологія	n	0	13	13	0,001*
	%	0,0	37,1	17,8	
Нефрологічна	n	0	2	2	0,140
	%	0,0	5,71	2,74	
Наркоманія	n	0	4	4	0,034*
	%	0,0	11,4	5,4	
Пептична виразка	n	5	2	7	0,264
	%	14	5,71	9,6	
Інші	n	0	5	5	0,017*
	%	0,0	14,3	6,8	

Де *- різниця між групами статистично значима ($p < 0,05$);

4.3. Порівняльна характеристика груп з артритом колінного суглобу.

При аналізі ми виявили, що переважна кількість бактеріальних артритів спричинених ЛВГК були з локалізацією в колінному суглобі – 19 хворих (Група 1 КС), тому для статистичної обробки ми провели порівняння цієї групи з пацієнтами відповідною локалізації в другій групі – 8 хворих (Група 2 КС). Ці дві групи, за кількістю хворих, були придатні для статистичної обробки.

Групи співставні за віком – 59,58±12,38 років (Група 1КС), проти 53,75±16 років (Група 2 КС), $p=0,320$ достовірний та тривалістю захворювання – 185,29±197,81днів та 216,25±139,25 днів відповідно, $p=0,695$ недостовірний.

Таблиця 4.4.1

Порівняння інфекційних артритів КС за статевим складом

Стать		Група 1КС	Група 2КС	Всього
Ж	n	14	2	16
	%	70	25	57,14
Ч	n	6	6	12
	%	30	75	42,86
Всього	n	20	8	28
	%	100	100	100

За статевим складом між групами артритів колінного суглобу виявили статистичну достовірність різниці ($p=0,0001$). В групі 1КС переважали жінки (68,42%), 2КС – чоловіки (75%) (Таблиця 4.4.1).

При порівнянні груп з локалізацією в колінному суглобі виявлено статистичну достовірність ($p=0,002$) – 1КС (57,89 %) хворих з хронічним процесом та 2КС – активні форми (62,5 %) (Таблиця 4.4.2).

Таблиця 4.4.2

Порівняння активності інфекційного процесу у хворих з артритами КС.

Активність		Група 1КС (19)	Група 2КС (8)	Всього
Активна	n	1	5	6
	%	5,26	62,5	22,22
Гостра	n	7	3	10
	%	36,84	37,5	37,04
Нестійка ремісія або хронічний процес	n	11	0	11
	%	57,89	0	40,74

Всього	n	19	8	27
	%	100	100	100

При порівнянні досліджуваних груп з локалізацією інфекційного процесу в КС, за супутньою патологією, виявило аналогічну закономірність (відповідно іншим артритах). Наявна різниця між групами за частотою виявлення дегенеративних змін в суглобі – суттєво вища частота в групі 1КС (57,89%) проти (12,5%) в групі 2КС, $p=0,030$ – достовірний. Аналогічне співвідношення між показниками за наявністю кардіо-васкулярних захворювань, $p=0,030$ - достовірний. За іншими супутніми захворюваннями не встановлено достовірності. (Таблиця 4.4.3).

Таблиця 4.4.3

Частота випадків супутньої патології в групах 1КС та 2КС.

Патологія		Група 1КС (19)	Група 2КС (8)	Всього	p
Діабет	n	8	2	10	0,401
	%	42.11	25	37.04	
reg_dystrophy	n	3	1	4	0,826
	%	15.79	12.5	14.81	
degenerative	n	11	1	12	0,030*
	%	57.89	12.5	44.44	
Ревматоїдний артрит	n	7	1	8	0,206
	%	36.84	12.5	29.63	
Кардіоваскулярні хвороби	n	11	1	12	0,030*
	%	57.89	12.5	44.44	
Церебральні	n	0	0	0	-
	%	0,0	0,0	0,0	
Онкологія	n	0	1	1	-
	%	0,0	12.5	3,7	
Абдомінальна патологія	n	0	3	3	-
	%	0,0	24,0	11,1	
Нефрологічна	n	0	0	0	-
	%	0,0	0,0	0,0	
Наркоманія	n	0	0	0	-
	%	0,0	0,0	0,0	
Пептична виразка	n	3	1	4	0,826
	%	15.79	12.5	14.81	

*- різниця між групами статистично значима ($p<0,05$);

За матеріалами розділу здобувачем опубліковані такі наукові праці:

Грицай М., Цокало В., Колов Г., Сабadoш В. (2022). Клінічні особливості перебігу інфекції опорно-рухового апарату після місцевого застосування глюкокортикоїдів. *TERRA ORTHOPAEDICA*, (1(112), 38-45. <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-112-1-38-45>.

РОЗДІЛ 5.

ЛАБОРАТОРНА ЧАСТИНА

Основними клініко-лабораторними показниками, загальновизнаними, як критерії та параметри вираженості запального (інфекційного) процесу, вважаються наступні: лейкоцитоз, підвищення рівнів ШОЕ та СРБ. З часом, при тривалому хронічному перебігу інфекції, відзначається зниження наступних показників: кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, кольорового показника та інші. Проведено аналіз цих показників у пацієнтів групи дослідження та їх зв'язки з клінічними проявами і між собою.

Застосування напівкількісних методик визначення та документування ступеня підвищення рівня ЦР-Б (1, 2, 3 або 4 «плюси»). 28 (75,7 %) пацієнтів мали показники 3 та 4 «плюси» – виражене підвищення; ступінь підвищення мала характер стабільно-рівномірного розподілення в підгрупах гострого, підгострого та хронічного перебігу, підгрупах бурситів, артритів, остеомієліту та «лише запалення м'яких тканин». Кількісне визначення показника навіть у випадках цих двох градацій (3 та 4 «плюси») дала б значне різноманіття та варіативність, що, в свою чергу, дало б змогу визначення адекватних зав'язків та взаємовідношень.

Достовірними виявилися кількісні показники у результатах загального дослідження (аналізу) крові – рівень лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, кольорового показника та ШОЕ.

Так, показник «швидкість осідання еритроцитів» (ШОЕ, ESR) – ступінь його підвищення – повністю відповідає вираженості клінічних проявів запального інфекційного процесу: гострий і підгострий клінічні варіанти та хронічна стадія, активна норицева фаза. Тобто, при наявності більш виражених клінічних проявів «гостроти» процесу, більш виражено підвищується ШОЕ (рис. 5.1).

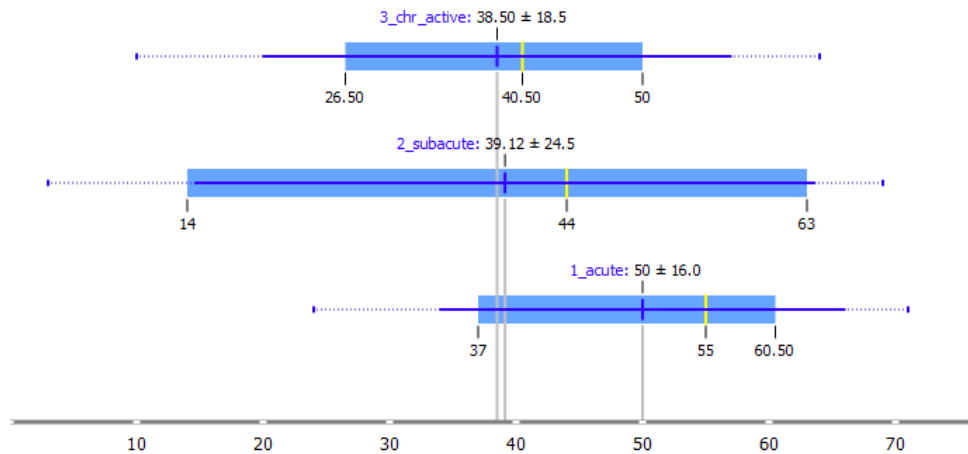


Рис. 5.1 – Коробковий графік розподілу показника «швидкість осідання еритроцитів» (ШОЕ, ESR) в підгрупах з гострим (acute), підгострим (subacute) клінічними варіантами та хронічною стадією, активною норицевою фазою (active) інфекційного процесу.

Лейкоцитоз характерний переважно для гострого клінічного варіанту патологічного інфекційного процесу після локального введення ГК. А при підгострому та хронічному перебігу – може залишатись в межах фізіологічної вікової норми, за винятком випадків наявності у пацієнтів (в якості основного) ревматологічного та/або системного захворювання (рис. 5.2).

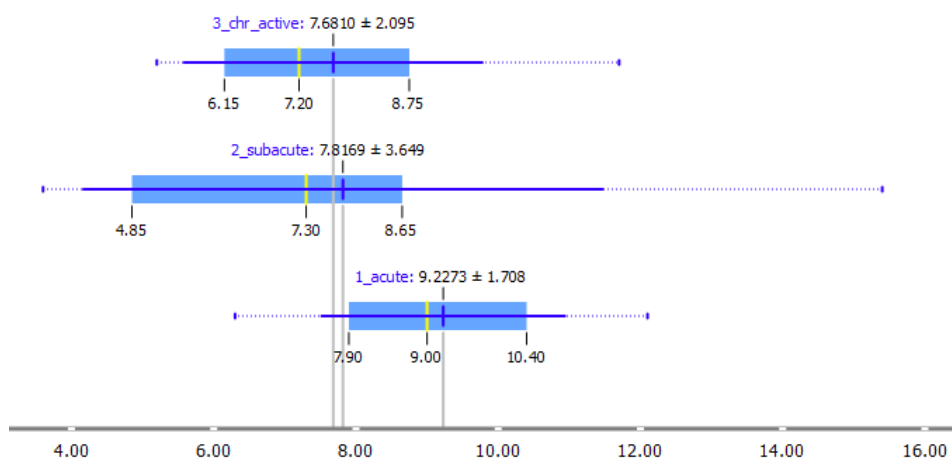


Рис. 5.2 – Коробковий графік розподілу показника «лейкоцитоз» (WBC) в підгрупах з гострим (acute), підгострим (subacute) клінічними варіантами та хронічною стадією, активною норицевою фазою (active) інфекційного процесу.

Визначені закономірності розвитку, особливості перебігу та проявів інфекційних (гнійних) ускладнень у пацієнтів з гнійно–запальним та гнійно–некротичним процесом в ділянці локального введення ГК та на рівні всього організму в цілому, підтверджені результатами кореляційного аналізу взаємозв'язків лабораторних показників, що характеризують «гостроту» запального процесу (рис. 5.3) ($ESR \leftrightarrow WBC$ – середньої сили та сильні, прямі: $r_{(ESR:WBC)} = 0,51$; $r_{(active)} = 0,83$; $r_{(subacute)} = 0,47$).

Таким чином, клінічні прояви гнійно–некротичного та гнійно–запального інфекційного процесу (інфекційних ускладнень) після локального введення глюкокортикоїдних препаратів у більшості пацієнтів спостереження можуть бути систематизовані в групи наступних симптомокомплексів – варіантів, що мають суттєве практичне клінічне значення, як для діагностичних, так і для лікувальних заходів та процедур: 1) абсцес і/або флегмона параартикулярних м'яких тканин, некротизуючий фасціїт; 2) септичний бурсит; 3) септичний артрит (синовіїт); 4) септичний деструктивний артрит; 5) остеомієліт.

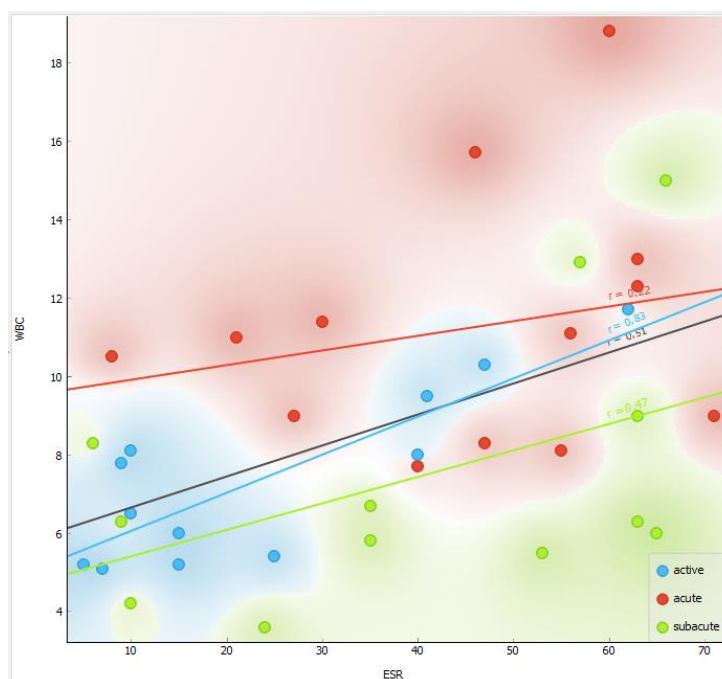


Рис. 5.3 – Кореляційні взаємозв'язки лабораторних показників («швидкість осідання еритроцитів» (ШОЕ, ESR) та «лейкоцитоз» (WBC)) в підгрупах з гострим

(acute), підгострим (subacute) клінічними варіантами та хронічною стадією, активною норицевою фазою (active) інфекційного процесу.

Порівняння двох груп хворих з артритом після локального введення глюкокортикоїдів та з септичним артритом.

Статистично достовірною різницею за кількістю лейкоцитів група 1 $8,21 \pm 2,18$ г/л проти $7,0 \pm 2,13$ г/л в групі 2 ($p=0,031$). Цікавим фактом виявилось значне переважання рівня С-реактивного білка (CRP) в крові хворих другої групи $72,51 \pm 34,39$ мг/л, проти $17,62 \pm 4,62$ мг/л в першій групі ($p=0,0001$) (Таблиця 5.1). Тобто, за нашими даними, при лейкоцитозі, рівень С – реактивного білка, в основній групі, залишається в нормі. Це ще раз підкреслює те, що пацієнти перебували в хронічній фазі або нестійкій ремісії.

Таблиця 5.1

Статистичне порівняння груп пацієнтів з артритом після локального введення глюкокортикоїдів та з септичним артритом за основними показниками крові.

Показники	Група 1 (n=37)		Група 2(n=35)		p
	M	SD	M	SD	
rbc	4.19	0.74	3,94	0,65	0,129
hgb	118.84	21.9	110,94	22,09	0,141
plt	351.05	113.54	317,86	120,89	0,234
esr	42.19	21.57	41,63	22,16	0,908
wbc	8.22	2.18	7,04	2,38	0,031 *
b	1.13	0.35	1,17	0,38	0,846
e	2.43	1.68	2,74	1,76	0,519
mye	1.33	0.58	1,50	0,58	0,778
nr	6.57	5.34	5,69	5,35	0,809
ns	56.97	8.78	56,46	8,98	0,482
m	6.35	2.46	5,86	2,49	0,327
tot_prot	74.67	8.2	74,36	8,99	0,872

Показники	Група 1 (n=37)		Група 2(n=35)		p
glucose	6.64	3.37	5,77	3,21	0,159
tot_bilirubin	11.69	4.71	10,31	4,90	0,334
dir_bilirubin	2.71	4.56	3,90	4,58	0,223
creatinine	84.29	24.35	84,84	23,57	0,823
urea	5.94	2.25	5,81	1,89	0,832
alt	1.94	6.07	0,51	4,76	0,173
ast	2.39	7.16	0,50	5,01	0,122
prothrombin_ind	88.47	7.84	86,57	5,53	0,293
fg	4.51	1.45	4,35	1,46	0,580
fgb	0.69	0.66	0,91	0,70	0.174
aslo	1.46	1.09	1,40	1,01	0,803
crp	17.62	4.62	72,51	4.35	0,0001*

- різниця статистично значима ($p < 0,05$); М /SD – середня арифметична, стандартне відхилення; p – порівняння за тестом Манна-Уїтні (– $p < 0,05$).

Проведено порівняння лабораторних даних при інфекційному процесі в колінному суглобі після введення ГК та СА. Практично за більшістю показників крові, які порівнювались в дослідженні, різниця недостовірна. Але за двома параметрами ми виявили статистичну достовірність – за рівнем глюкози крові $5,08 \pm 1,04$ ммоль/л (2КС), проти $6,45 \pm 1,36$ ммоль/л (1КС), $p = 0,018$, та рівнем загального білірубину ($p = 0,017$) – також з перевагою в групі 1КС.

Таблиця 5.2

Статистичне порівняння віку, тривалості захворювання та показників крові у хворих в групах 1КС та 2КС.

Показники	Група 1КС		Група 2КС		P
	М	SD	М	SD	
Вік	59,58	16,39	53,75	12,38	0,320
Тривалість захворювання	185,29	139,25	216,25	197,81	0,695
gbc	3,88	0,59	3,78	0,62	0,699
hgb	109,37	25,33	108,38	19,12	0,911

Показники	Група 1КС		Група 2КС		Р
	М	SD	М	SD	
plt	388,11	145,99	342,88	136,23	0,447
esr	48,63	19,68	43,50	21,94	0,573
wbc	7,90	3,27	7,94	2,63	0,977
b	1,14	0,00	1,00	0,38	0,544
e	2,26	0,92	1,63	1,45	0,252
nr	6,63	7,04	7,13	5,33	0,843
m	6,21	1,60	6,00	2,68	0,838
tot_prot	74,13	8,64	71,40	8,17	0,448
glucose	6,45	1,04	5,08	1,36	0,018 *
tot_biliru~n	12,90	3,30	8,18	4,62	0,017 *
dir_biliru~n	3,25	0,62	3,10	5,94	0,941
creatinine	90,18	25,26	75,66	27,58	0,225
urea	5,93	2,83	6,05	2,08	0,899
alt	1,05	0,25	0,35	3,49	0,583
ast	0,98	0,37	0,47	3,10	0,652
prothrombi~d	87,67	7,08	89,13	6,44	0,609
fg	5,14	1,14	4,90	1,46	0,677
fgb	0,89	0,53	1,00	0,74	0,719
aslo	1,47	0,93	1,50	1,23	0,953
crp	3,71	42,78	57,75	0,77	0,001 *

- різниця статистично достовірна ($p < 0,05$); М /SD – середня арифметична, стандартне відхилення; р – порівняння за тестом Манна-Уїтні (– $p < 0,05$).

Доведена статистична достовірність показника «С-реактивний білок» який переважав в групі 2КС 57,75+42,78 г/л, проти 3,7+0,77г/л ($p=0,0001$) в групі 1КС (Таблиця 5.2).

При порівнянні груп артритів з локалізацією в колінному суглобі виявлено статистичну достовірність ($p=0,002$) – 1КС (57,89 %) хворих з хронічним процесом та 2КС – активні форми (62,5 %).

Достовірно показав себе експрес-тест на лейкоцитарну естеразу. Було проаналізовано пунктковану рідину суглоба 10 пацієнтів після введення в суглоб ГК та 25 пацієнтів після гематогенних артритів. Отримано наступні результати на лейкоцитарну естеразу які відображені в таблиці 5.3:

Таблиця 5.3

Рівень лейкоцитарної естерази в синовіальній рідині.

Лейкоцитарна естераза	0	25 (+)	75 (++)	500 (+++)	Всього
ГК	0	1	7	2	10
Гематогенний артрит	3	10	8	4	25

Дані дають нам можливість зробити висновок що позитивний результат експрес тесту на лейкоцитарну естеразу який було підтверджено додатково мікробіологічним дослідженням, дає можливість додатково верифікувати діагноз інфекційний процес в порожнині суглоба та додатково попередити лікаря та пацієнта від небажаного результату (септичного артрити).

5.1 Мікробіологічне дослідження

Проаналізовано результати мікробіологічних досліджень хворих з існуючими інфекційними ускладненнями суглобів після локального введення гормональних препаратів – дослідна група (I) та без введення – контрольна група (II).

Етіологічним чинником (збудником) інфекційного ускладнення вважали патогени, що виділялися при бактеріологічному дослідженні тканин, отриманих інтраопераційно при сануючому хірургічному втручанні. У всіх випадках в виділялися монокультури та переважно виявлявся золотистий стафілокок. Превалювання *S.aureus* в етіології підтверджується серологічними дослідженнями сироваток крові хворих в динаміці захворювання.

Так, в I групі у 94,6 % хворих з доставленого в лабораторію патологічного матеріалу були виділені наступні мікроорганізми в культурі: *Staphylococcus aureus* – 18 (48,64 %), (Рис. 5.1.1).

Інші збудники *Eubacterium spp.* 1 та *Moraxella osloensis* 1 – 2,7 % кожний. В одному випадку виділено резистентні штами: *Staphylococcus aureus* (MRSA) – 1

(2,7 %). В 14 хворих мікрофлору не виділено – 37,83% при бактеріологічному дослідженні «операційного матеріалу», але «позитивні» результати були отримані при дослідженні виділень з нориці в доопераційному періоді у десяти з них. У одного пацієнта зі специфічним гранулематозним туберкульозним процесом, верифікованим патоморфологічно, збудників виділити не вдалось з операційного матеріалу, ні в доопераційному, ні в післяопераційному періоді (в жодній із чотирьох проведених спроб).

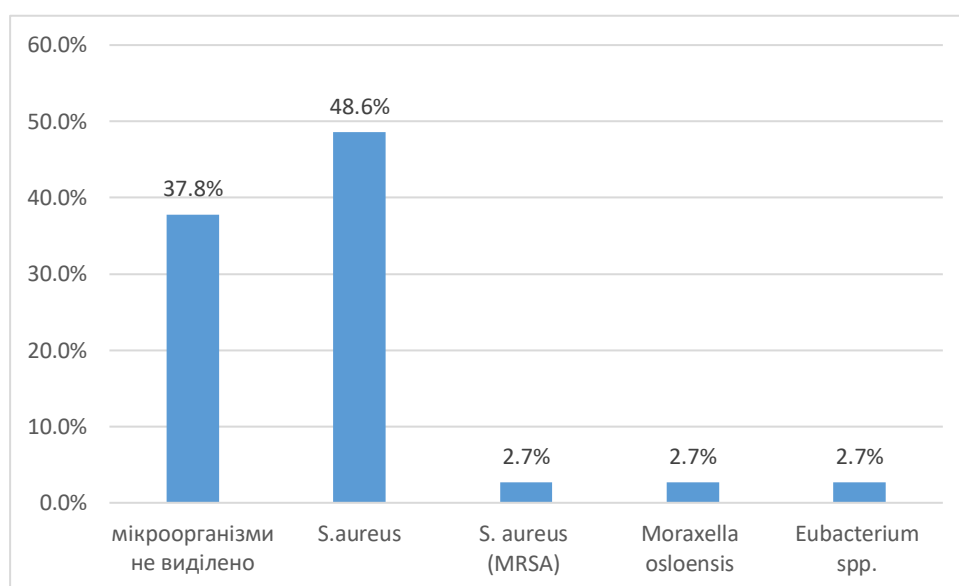


Рис. 5.1.1. Мікрофлора виділень у хворих з інфекційними ускладненнями суглобів після локального введення гормональних препаратів.

Комплексом мікробіологічних та серологічних досліджень було проведено встановлення етіології інфекційного процесу у цих хворих.

В II групі у 60 % хворих з патологічного матеріалу виділено мікроорганізми з дещо іншим загальним складом, а саме: *Staphylococcus aureus* MSSA – у 11 (31,42 %) (майже на половину менше ніж у I групі), *Staphylococcus aureus* (MRSA) – 2 (5,71 %), *St. Epidermidis* – 1 (2,85 %), та виділено групу грамнегативних мікроорганізмів: *Ps. Aeruginosa* 4 (11,42 %), *E. Coli* – 1 (2,85 %), *Klebsiella* – 1 (2,85 %), *Enterobacter aerogenes* – 1 (2,85 %), а в 14 хворих мікрофлору не виділено – у 11 (31,42 %) (Рис 5.1.2).

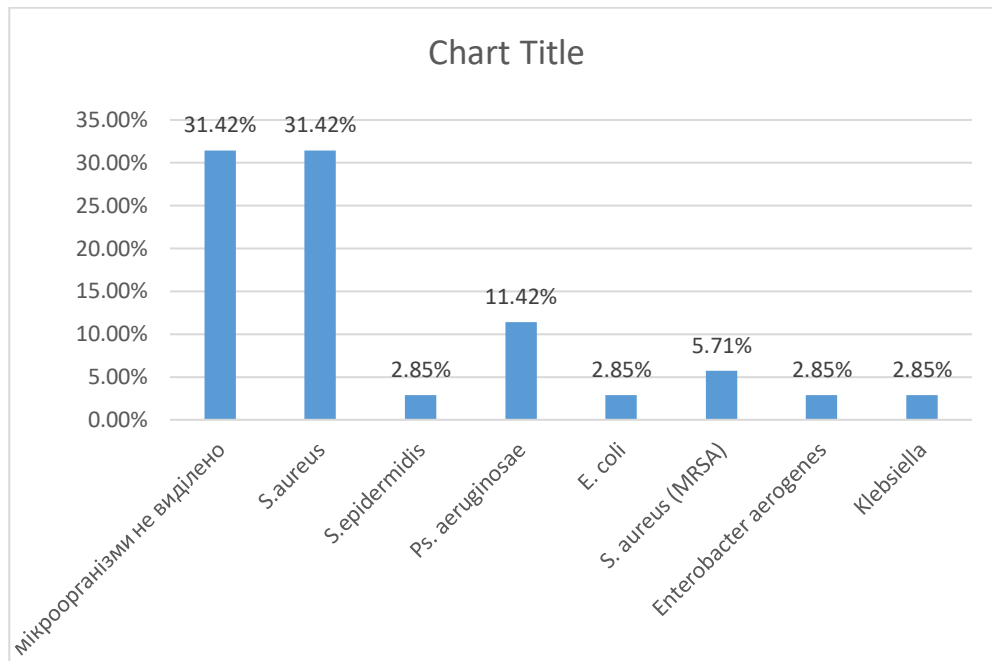


Рис 5.1.2. Мікрофлора виділень у хворих з інфекційно-запальними ускладненнями суглобів.

Порівняння результатів доопераційного бактеріологічного дослідження після локального введення гормональних препаратів та бактеріальних артритів.

В таблиці 5.1.1 ми порівняли результати бактеріологічного дослідження матеріалу взятого при пункції хворого суглобу або з нориці. Переважала грам + мікрофлора, з них стафілокок виділено у 20 хворих – 80 % від позитивних результатів. Різниця між групами в цілому статистично не значима ($p>0,05$), але у пацієнтів з БА в 4 випадках виділено синьогнійну паличку (11,43%, $p=0,032$), що може бути результатом попереднього лікування та внутрішньо лікарняного інфікування. Загалом, цікавим фактом є те, що при мікробіологічному дослідженні у відділі, інфекція доведена лише у 40 % хворих. При прийнятті рішення про оперативне лікування спирались на анамнестичні дані, результати попередніх досліджень або на клініко-лабораторну картину.

Таблиця 5.1.1

Порівняння результатів доопераційного бактеріологічного дослідження з пунктату або нориці.

Збудник	Група 1 (n=37)	Група 2 (n=35)	Всього
Не виявлено	21	22	43
	56,8%	62,9%	59,72%
Corynebact. Spp.	1	0	1
	2,7%	0%	1,39%
S.aureus	12	9	21
	32,4%	25,71%	29,17%
S.epidermidis	2	0	2
	5,4%	0%	2,78%
S. haemolyticus	1	0	1
	2,7%	0%	1,39%
Синьогнійна паличка	0	4	4
	0%	11,43%	5,56%
Всього	37	35	72
	100%	100%	100%

Мікробіологічне дослідження операційного матеріалу, яке представлено в таблиці 5.1.2, свідчить, що позитивний результат отримано в 56,8 %. Також переважали грам + мікроорганізми 85,1 %, з них 22,5 % резистентна мікрофлора. Також, в операційному матеріалі підтверджена перевага в другій групі синьогнійної палички. При статистичному порівнянні бактеріологічних даних, виявлено достовірне підтвердження переваги в другій групі позитивних результатів та резистентних до антибактеріальних препаратів мікроорганізмів ($p=0,039$).

Таблиця 5.1.2

Порівняння результатів бактеріологічного дослідження операційного матеріалу.

Збудник		Група 1 (n=37)	Група 2 (n=35)	Всього
S.aureus MR	n	1	3	4
	%	2,7	8,57	5,6
E.faecalis	n	0	0	0
	%	0	0	0
Eubacterium	n	1	0	1
	%	2,7	0	1,4
Moraxella osloensis	n	1	0	1

Збудник		Група 1 (n=37)	Група 2 (n=35)	Всього
	%	2,7	0	1,4
St. epidermidis	n	0	1	1
	%	0	2,86	1,4
S.aureus	n	18	13	31
	%	48,7	37,14	43
Enterobakter	n	0	1	1
	%	0	2,86	1,4
Кишкова паличка	n	0	1	1
	%	0	2,86	1,4
Не виявлено	n	16	11	27
	%	43,2	31,43	37,5
Синьогнійна паличка	n	0	4	4
	%	0	11,43	5,5
Klebsiella	n	0	1	1
	%	0	2,86	1,4
Всього	n	37	35	72
	%	100	100	100

В таблиці 5.1.3 показана різниця в мікробіологічних показниках в групах пацієнтів з гонітами – в цілому статистично недостовірна ($p>0,05$).

Таблиця 5.1.3

Різниця в мікробіологічних показниках у хворих з інфекційними гонітами.

Посів Нориця	Кількість	Група 1КС (19)	Група 2КС (8)	Всього
Не визначено	n	12	6	18
	%	63,16%	75,0%	66,7%
S.aureus	n	2	0	2
	%	10,53%	0%	7,41%
S.epidermidis	n	2	0	2
	%	10,53%	0%	7,41%
Not_selected	n	3	0	3
	%	15,79%	0%	11,11%
S.aureus	n	0	2	2
	%	0%	25%	7,41%
Всього	n	19	8	27
	%	100%	100%	100%

5.2. Імунологічне дослідження

В результаті імунологічного дослідження та його аналізу у хворих з інфекцією суглобів після місцевого введення глюкокортикоїдних препаратів (основна група) спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) зниження кількості Т-лімфоцитів (CD3+), причому не тільки відносної, але й абсолютної: $(38,09 \pm 2,23)\%$ та $(0,78 \pm 0,09) \times 10^9/\text{л}$ проти $(69,3 \pm 2,8)\%$ та $(1,55 \pm 0,15) \times 10^9/\text{л}$ в контролі, та їх субпопуляцій: Т-хелперів та Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів: $(28,36 \pm 2,12)\%$ та $(0,56 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$ проти $(45,74 \pm 2,70)\%$ та $(0,94 \pm 0,17) \times 10^9/\text{л}$ та $(9,73 \pm 1,27)\%$ та $(0,22 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$ проти $(21,32 \pm 2,10)\%$ та $(0,43 \pm 0,08) \times 10^9/\text{л}$ відповідно (Таб 5.2.1).

Також відбувалося, хоч і менш значне, але достовірне ($p < 0,05$) зменшення кількості імуноглобулінів класів А, М, та G: $(1,92 \pm 0,14)$, $(1,10 \pm 0,10)$ та $(10,59 \pm 0,51)$ г/л проти $(2,17 \pm 0,04)$, $(1,35 \pm 0,11)$ та $(12,74 \pm 0,61)$ г/л відповідно.

Одночасно з цим фіксували високі рівні ЦІК: $(181,9 \pm 29,2)$ проти $(90,00 \pm 10,00)$ у.о. в контролі.

Таблиця 5.2.1

Динаміка показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями у кістках та суглобах після локального застосування ГКП (основна група) та у хворих з гнійними артритидами, які виникли без місцевого застосування ГКП (група порівняння)

Показники	Одиниці вимірювання в системі SI	Імунологічне обстеження				Контроль
		Основна група		Група порівняння		
		До операції	через 2-4 тиж після	До операції	через 2-4 тиж після	
Лімфоцити	10 ⁹ /л	2,12±0,28	1,52±0,18	2,25±0,24	1,93±0,25	2,17±0,05
CD3+-лімфоцити	%	38,09±2,23*	37,50±2,74	42,00±3,22	44,00±4,32	69,3±2,80

Показники	Одиниці вимірювання в системі SI	Імунологічне обстеження				Контроль
		Основна група		Група порівняння		
		До операції	через 2-4 тиж після	До операції	через 2-4 тиж після	
(Т-лімфоцити)	10 ⁹ /л	0,78±0,09 *	0,57±0,07	0,91±0,10 *	0,86±0,14	1,55±0,15
CD4+-лімфоцити (Т-хелпери)	%	28,36±2,12*	27,00±3,37	28,93±2,12*	29,20±3,00	45,74 ± 2,70
	10 ⁹ /л	0,56±0,05 *	0,40±0,06	0,62±0,08 *	0,56±0,12	0,94 ± 0,17
CD8+-лімфоцити (Т-супресори)	%	9,73±1,27 *	10,50±1,52	13,07±1,24*	14,80±2,08	21,32 ± 2,10
	10 ⁹ /л	0,22±0,04 *	0,16±0,04	0,29±0,04 *	0,29±0,05	0,43 ± 0,08
CD4/CD8		3,4±0,5*	3,0±0,6	2,7±0,5	2,3±0,4	2,0±0,2
ЦІК	у.о.	181,9±29,2*	171,7±22,7	161,8±19,4	160,0±18,1	100,0 ± 10,0
Ig A	г/л	1,92±0,14 *	2,18±0,23	2,27±0,06	2,17±0,41	2,17 ± 0,04
Ig M	г/л	1,10±0,10 *	1,06±0,08	1,13±0,08	1,23±0,27	1,35 ± 0,11
Ig G	г/л	10,59±0,51*	11,21±0,86	8,87±1,01 *	11,44±0,42	12,74±0,61

$P < 0,05$ по відношенню до контролю

Вивчення гематологічних показників у хворих з гнійними ускладненнями після внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК препаратів виявило реакцію нейтрофільної ланки лейкоцитів через зростання кількості паличкоядерних нейтрофілів (10,3±3,0) %, також підвищення тромбоцитів (408,7±55,2) x 10⁹/л та ШОЄ (49,2±6,7) мм/г. Інші показники, такі як лейкоцити периферичної крові та лейкоцитарна формула не давали можливості виявити ускладнення інфекційного запального процесу (Таб 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Динаміка гематологічних параметрів у пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями у кістках та суглобах після локального застосування ГКП (основна група) та у хворих з гнійними артритамі, які виникли без місцевого застосування ГКП (група порівняння)

Показники	Одини- ці Вимірю- вання	Терміни обстеження				Рефе- рентні значен- ня
		Основна група		Група порівняння		
		До операції	через 2-4 тиж. після	До операції	через 2-4 тиж. після	
Еритроцити	10 ^{12/л}	4,3±0,3	3,3±0,21	4,4±0,2	4,3±0,3	4,1-5,5
Гемоглобін	г/л	118,3±7,7	90,8 ±7,5	120,1±6, 4	117,5±9, 7	120- 160
Лейкоцити	10 ^{9/л}	8,4±0,9	7,5±0,8	7,3±0,6	7,4±1,3	4-9
Сегментоядер- ні	%	53,4±3,0	62,3±2,7	52,8±3,1 3	55,6±5,7	47-72
Еозинофіли	%	3,0±0,6	4,3±0,7	2,7±0,5	2,6±0,6	0,5-5
Паличкаядерні	%	10,3±3,0	5,0±1,6	6,4±1,2	6,0±1,3	1-5
Лімфоцити	%	27,1±2,7	20,3±0,4	31,3±2.8	28,8±3,3	19-37
Моноцити	%	6,2±0,6	8,0±1,1	6,6±0,9	6,4±1,2	3-11
Тромбоцити	10 ^{9/л}	408,7±55,2	415,0±54 ,0	324,4±36 ,3	268,7±30 ,5	180- 320
ШОЕ	мм/Г	49,2±6,7	55,1±7,7	41,1±5,2 4	45,7±7,2	2-15

Аналогічні дослідження, були проведені нами і у хворих з групи порівняння. Виявили наявність змін імунологічних та гематологічних показників, подібних до таких же, як в основній групі, але менш виражених. Відзначали відхилення показників клітинної ланки імунітету у бік зменшення ($P < 0,05$): Т-лімфоцити складала $(42,00 \pm 3,22)\%$ та $(0,91 \pm 0,10) \times 10^9/л$ проти $(69,3 \pm 2,8)\%$ та $(1,55 \pm 0,15) \times 10^9/л$ в контролі, Т-хелпери та Т-супресори/цитотоксичні лімфоцити становили $(28,93 \pm 3,44)\%$ та $(0,62 \pm 0,08) \times 10^9/л$ проти $(45,74 \pm 2,70)\%$ та $(0,94 \pm 0,17) \times 10^9/л$ та $(13,07 \pm 1,24)\%$ та $(0,29 \pm 0,04) \times 10^9/л$ проти $(21,32 \pm 2,10)\%$ та $(0,43 \pm 0,08) \times 10^9/л$ відповідно. Спостерігали підвищення ЦК, ШОЄ та кількості тромбоцитів. Збільшення в крові паличкоядерних нейтрофілів було незначним.

Достовірні зміни імунологічних та гематологічних показників були виявлені в обох групах по відношенню до контролю, а от статистично достовірних відмінностей у групах між собою не було, що дозволило вважати, що порушення імунологічної відповіді є загальною патогенетичною ланкою гнійно-запальних процесів у суглобах незалежно від причини виникнення. На нашу думку, різниця полягає у ступені цих порушень та термінах їх відновлення після лікування, що і підтвердили наступні дослідження.

Проаналізувавши динаміку імунологічних показників після сануючого оперативного втручання встановили наступне. У хворих основної групи, нами було виявлено подальше зниження клітинних чинників імунітету: Т-лімфоцити $(37,50 \pm 2,74) \%$ та $(0,57 \pm 0,07) \times 10^9/\text{л}$, Т-хелперів $(27,00 \pm 3,37) \%$ та $(0,40 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л}$, Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів $(10,50 \pm 1,52) \%$ та $(0,16 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$, збереження високих рівнів ЦІК $(171,7 \pm 22,7)$, що свідчило про продовження запальної реакції навіть через 2 тижні після ліквідації гнійно-запального вогнища (рис 4.8, рис. 4.9). Підтвердженням цьому було також те, що у хворих зберігалися високі показники тромбоцитів $(470,5 \pm 74,7) \times 10^9/\text{л}$, та ШОС $(55,1 \pm 7,7) \text{ мм/г}$, які в післяопераційному періоді не тільки не зменшувалися, а й мали тенденцію до деякого підвищення. У хворих з групи порівняння показники у післяопераційному періоді, як правило, зберігалися на доопераційному рівні, а у деяких хворих навіть покращувалися таб. 5.2.1, таб. 5.2.2 та рис 5.2.1 і рис 5.2.2.

Як показали наші дослідження, перебіг локалізованої бактеріальної інфекції в обох групах хворих відбувався на фоні порушеної реактивності організму та змін неспецифічної та специфічної імунної відповіді.

Більш глибокі зміни імунітету у хворих основної групи можуть бути пов'язані з тим, що при локальному введенні ГКП в зону ураження певна кількість препарату потрапляє в загальний кровообіг та справляє пригнічуючий вплив на системний імунітет, викликаючи у хворих транзиторний імунодефіцитний стан або навіть вторинний імунодефіцит.

За наявності супутніх захворювань, вогнищ хронічної інфекції, вікової депресії імунної системи розвиток імунної відповіді та репаративних процесів

порушується, і в цих випадках інфекційно-запальна реакція суттєво пролонгується, стає більш тяжкою, системною і резистентною до лікування, що ми і спостерігали у хворих основної групи. У них навіть через 2 тижні після оперативного видалення гнійно-запального вогнища відзначалося поглиблення виявлених раніше клітинних порушень, на фоні збережених високих показників ЦК, тромбоцитів та ШОЄ. При локалізованому запальному процесі такі показники мають тенденцію до зниження.

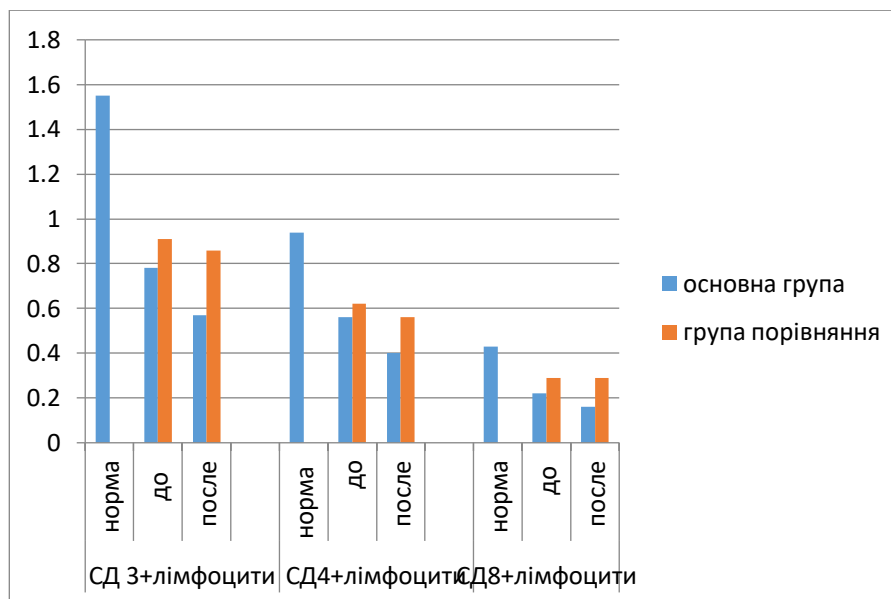


Рис. 5.2.1 Діаграма динаміки клітинних показників до та після оперативного лікування

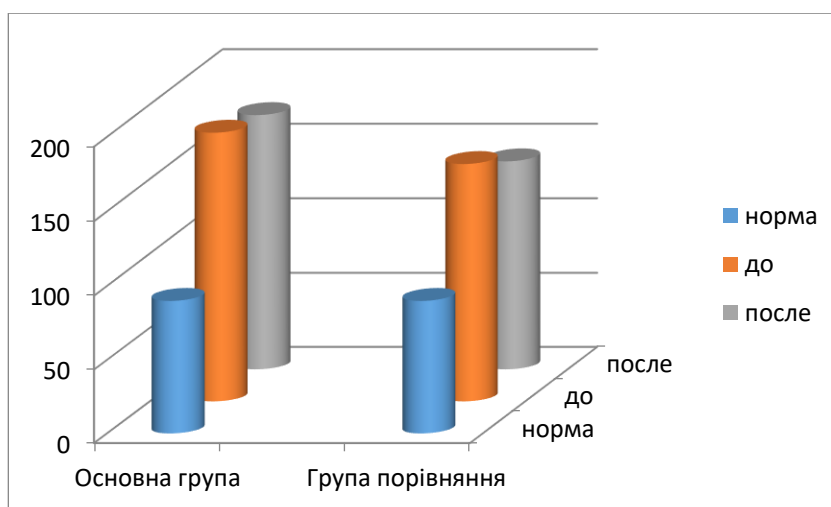


Рис. 5.2.2 Діаграма динаміки показників циркулюючих імунних комплексів до та після оперативного лікування

Вважаємо, що критеріями перебігу запального процесу в суглобі можуть бути вміст Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: CD 3+-, CD 4+-, CD 8+-лімфоцитів, рівні ЦК, кількість тромбоцитів та ШОЄ. На нашу думку, вивчення в динаміці цих показників може бути корисним для оцінки розгортання запальної реакції та ефективності лікувальних заходів.

5.3 Патоморфологічне дослідження пацієнтів.

Патоморфологічні зміни у тканинах колінних суглобів хворих на інфекційний остеоартрит, яким раніше не проводили або проводили введення глюкокортикоїдів у порожнину суглоба (групи «ГК-мінус» та «ГК-плюс»)

Патоморфологічні зміни різного характеру та ступеня вираженості при гістологічному дослідженні виявлено у всіх обстежених тканинах суглобової капсули (СК) та суглобових виростків кісток, які утворюють колінний суглоб. У тканинах колінних суглобів пацієнтів, що належать до груп порівняння «ГК-мінус» та «ГК-плюс» патологічні зміни характеризувалися однотипністю і варіювали за топографією, не показуючи якихось певних особливостей якісного характеру.

Патоморфологічні зміни суглобової капсули колінних суглобів. На зрізах тканини СК з певною точністю можна виділити два основних шари: внутрішній та зовнішній, які зазвичай мають різну товщину на поперечних зрізах (рис. 5.3.1). В деяких випадках шари СК чітко не диференціювалися через дуже подібний тканинний склад цих компонентів.

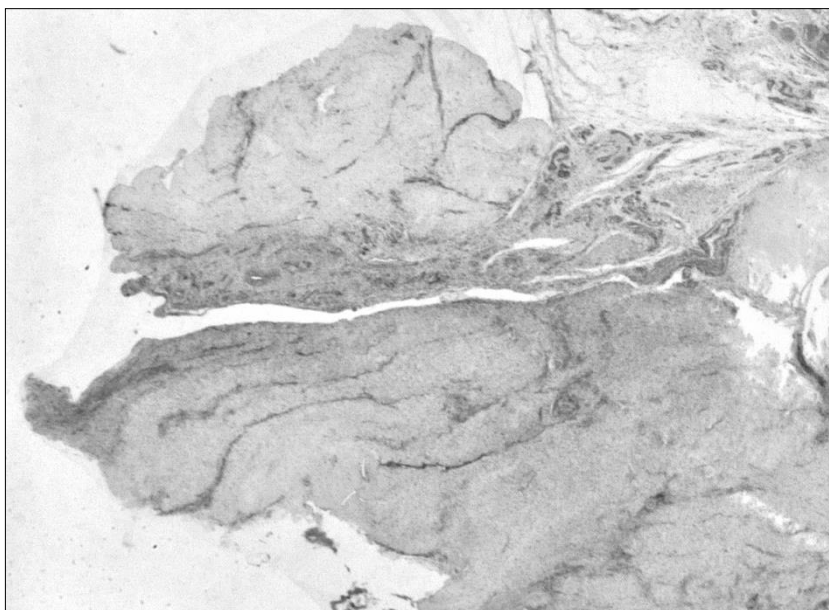


Рис. 5.3.1 – Мікрофото гістопрепарату тканин колінного суглоба хворої Я-ка (група «ГК-плюс»), 75 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 16 ×. Патологічно змінена суглобова капсула хворої на ІОА. Внутрішня оболонка капсули позначена стрілкою.

У більшості спостережень тканина СК характеризувалася відносною гіпоцелюлярністю та переважанням товстих пучків колагенових волокон у зрілій фіброзній тканині. Клітини, які містяться власне у тканині СК, – звичайні фібробласти та фіброцити. СК частини спостережень мала нерівності внутрішньої поверхні, зумовлені гіпертрофічними ворсинчастими розростаннями незрілої фіброзної тканини синовіального шару СК (рис. 5.3.2).

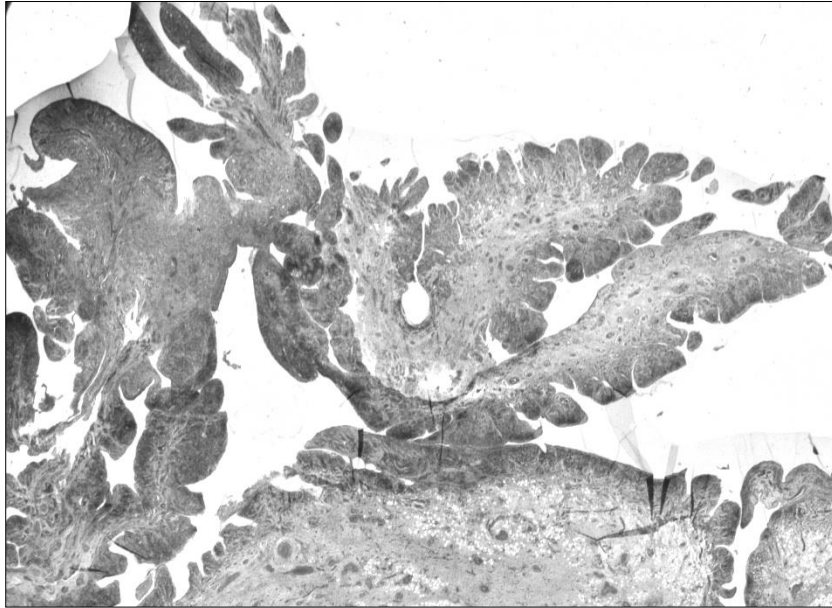


Рис. 5.3.2 – Мікрофото гістопрепарату тканин колінного суглоба хворого М-ха (група «ГК-мінус»), 67 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 30 ×. Гіпертрофічні ворсинчасті розростання внутрішнього шару СК за ІОА.

Поверхня синовіального шару СК у колінних суглобах, уражених на ІТО, дуже відрізнялася від норми. Синовіальний покрив із кількох рядів справжніх синовіоцитів у переважному числі випадків був відсутній, внутрішню поверхню СК утворювали сплюснені фібробласти та фіброцити, та/або накладення ущільненого фібрину (рис. 5.3.3), або накладення пухких пластівцевого вигляду товстих скупчень неущільненого фібрину (рис. 5.3.4). Подібні гетероморфні зміни поверхні синовіального шару СК зазвичай комбінувалися в межах одного і того ж випадку ІОА.

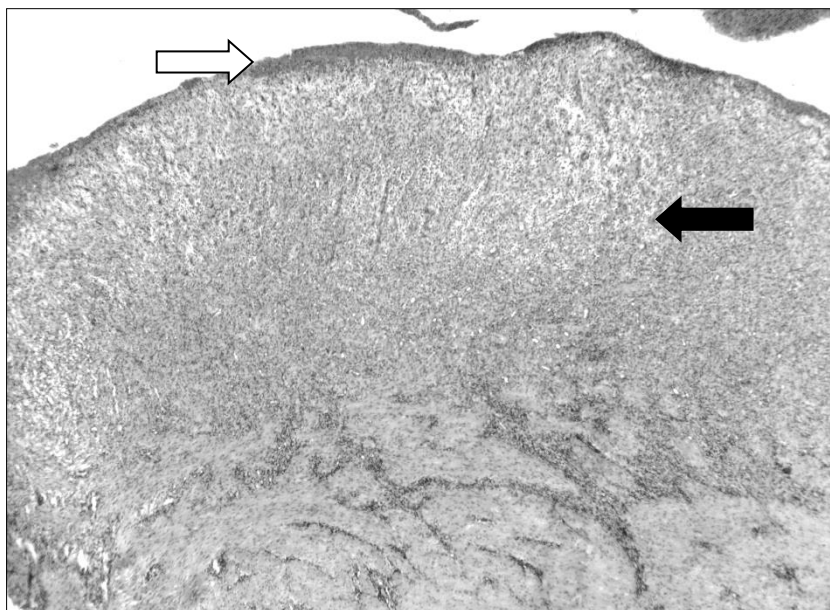


Рис. 5.3.3 – Мікрофото гістопрепарату тканин колінного суглоба хворого А-ко (група «ГК-мінус»), 64 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 30 ×. Тонкий шар ущільненого фібринозного ексудата (біла стрілка) на поверхні СК, внутрішній шар якої трансформований у грануляційну тканину (чорна стрілка).



Рис. 5.3.4 – Мікрофото гістопрепарату тканин колінного суглоба хворого К-ко (група «ГК-плюс»), 54 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 75 ×. Товстий шар неущільненого фібринозного ексудата

(біла стрілка) на поверхні СК, внутрішня оболонка якої побудована з грануляційної тканини (чорна стрілка).

Однією з особливостей патологічно зміненої СК хворих з ІОА колінного суглоба є топографічна неоднорідність її будови щодо зрілості фіброзної тканини. У більшості випадків в обох групах порівняння СК містила поширені ділянки як більш зрілої, гіпоцелюлярної тканини, так і ділянки гіперцелюлярної, добре васкуляризованої, з помітною запальною інфільтрацією, грануляційної тканини. Топографія ділянок гіперцелюлярної фіброзної тканини загалом була неоднорідною, проте частіше такі ділянки містилися у внутрішній оболонці СК.

З метою подальшої статистичної обробки було запропоновано оцінювати у СК співвідношення ділянок зрілої щільної фіброзної тканини та незрілої або грануляційної тканини: як градація низького ступеня – переважання сукупної площі ділянок СК, зайнятої щільною фіброзною тканиною, як градація високого ступеня – переважання сукупної площі ділянок, зайнятих незрілою грануляційною тканиною.

Патоморфологічні ознаки запального процесу у СК характеризувалися певною неоднорідністю як щодо виду запального процесу, так і з боку його поширеності. Поверхневі ділянки внутрішньої оболонки СК були дифузно інфільтровані різноманітними клітинами і в міру переходу до зовнішнього шару вираженість інфільтрації зменшувалася, до того ж склад інфільтрату якісно змінювався. На поверхні внутрішньої оболонки у переважній більшості СК уражених суглобів локалізувалися нашарування фібринозного ексудату більшої чи меншої ущільненості, до накладень ексудату прилягала незріла фіброзна, а часто – грануляційна тканина. Клітинний склад запального інфільтрату у внутрішній оболонці СК був наступним: мононуклеари (лімфоцити та моноцити), макрофаги, нейтрофілоцити, плазмоцити, еозинофіли та базофіли – у незначній кількості.

Таким чином, якщо топографічно переважали ділянки з фібринозним запаленням (фібринозним ексудатом на поверхні), ексудативний компонент

запалення внутрішньої оболонки СК позначався нами як варіант ексудативного запалення низького ступеня, якщо ж підтверджували наявність фібринозно-гнійного або просто гнійного (рідше) ексудата – як варіант високого ступеня вираженості запалення.

У глибоких відділах тканини патологічно зміненого внутрішнього шару СК реєстрували більш або менш поширені ділянки клітинної запальної інфільтрації. Варіювали також ступінь щільності запальних інфільтратів, а також їхнє злиття між собою, тобто поєднаність, суцільність інфільтратів серед фіброзної тканини.

Патоморфологічні зміни тканин суглобових виростків кісток, що утворюють колінний суглоб. Сукупну внутрішню поверхню колінних суглобів, уражених на ІОА, утворюють такі анатомічні елементи: 1) внутрішня оболонка СК (патологічно видозмінений синовіальний шар суглобової капсули), 2) поверхня елементів патологічно зміненого і частково деструйованого суглобового хряща (СХ), 3) поверхня елементів частково деструйованої та позбавленої хрящового покриву субхондріальної кісткової пластинки (СКП), 4) ділянки СХ, вкриті нашаруваннями, напластуваннями патологічно зміненої фіброзної тканини, якою є суглобовий панус (від лат. шматок, клапоть, що покриває).

Тканина, з якої побудовано панус, була за розмірами, щільністю та станом інфільтрації доволі неоднорідною. У частині спостережень переважали ділянки, де тканина пануса виглядала фіброзованою, слабо васкуляризованою, подекуди – з нерівномірної товщини подушкоподібними гіпертрофічними розростаннями на поверхні пануса (рис. 5.3.5), в інших випадках переважали ділянки добре васкуляризованої та інтенсивно інфільтрованої грануляційної тканини.

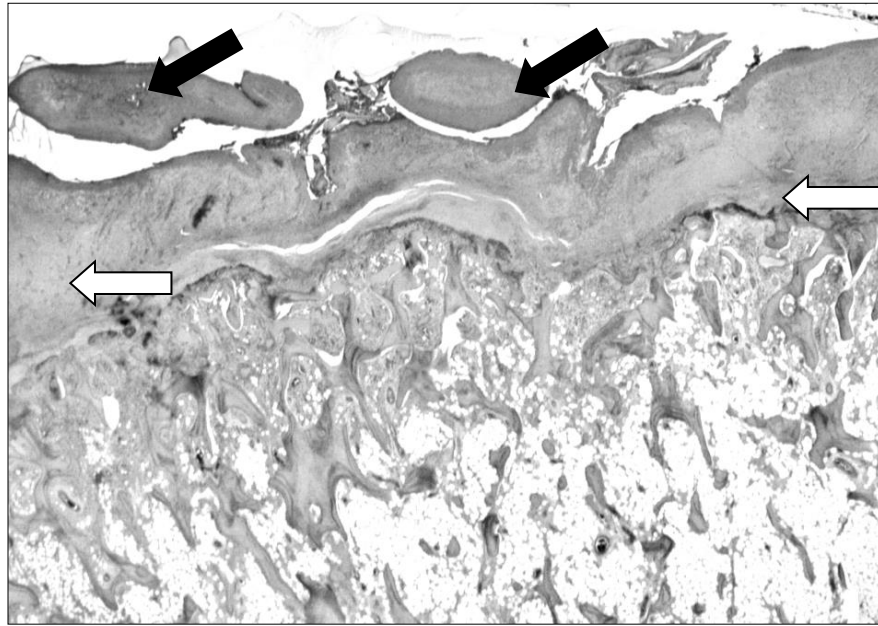


Рис. 5.3.5 – Мікрофото гістопрепарату колінного суглоба хворого В-юк (група «ГК-мінус»), 55 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 40 ×. Суглобовий панус фіброзно-грануляційної будови, з подушкоподібними розростаннями (позначений чорними стрілками) на суглобовій поверхні виростка (рештки глибокої зони СХ позначено білими стрілками).

В деяких випадках траплялися ділянки пануса, які містили на вільній поверхні різної товщини накладення фібринозного ексудату, як прояв фібринозного запалення власне у самій тканині пануса (рис. 5.3.6)

Суттєві патологічні зміни було виявлено у суглобових хрящах, що покривають виростки стегнової та великогомілкової кісток, в колінних суглобах, уражених ІОА. Серед патологічних змін слід виділити хондронекрози СХ та дистрофічно-деструктивні зміни тканин суглобових поверхонь виростків.

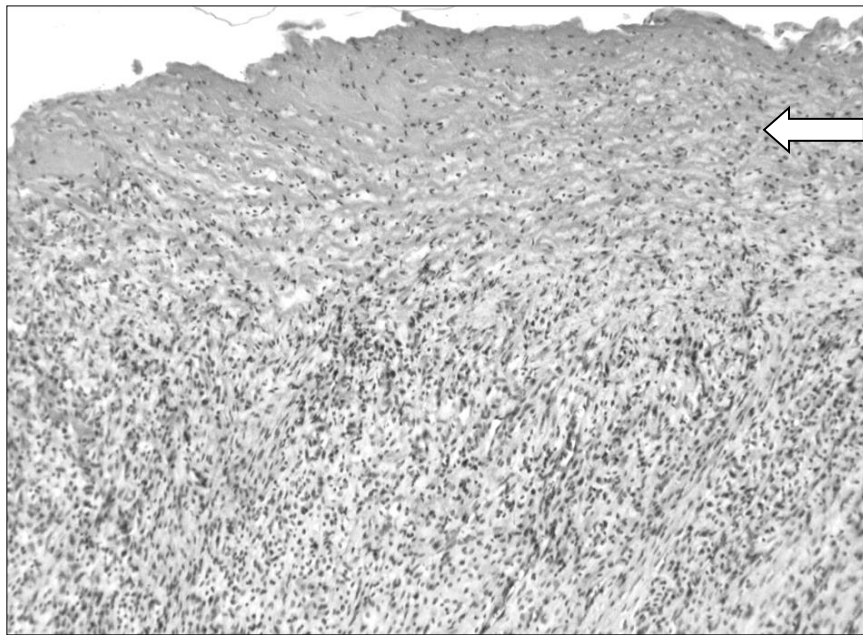


Рис. 5.3.6 – Мікрофото гістопрепарату колінного суглоба хворого С-ов (група «ГК-плюс»), 46 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 75 ×. Ділянка фібринозного запалення тканини суглобового пануса, з товстими накладеннями фібринозного ексудата на поверхні (позначений стрілкою). Тканина самого пануса – незріла фіброзно-грануляційна.

Хондронекрози стосувалися клітинного складу тканини СХ і були виражені нерівномірно в окремих його зонах. Так, переважно у поверхневій зоні частіше траплялися ділянки, де ядра хондроцитів (ХЦ) були гіпохромні – аж до повної втрати пофарбування ядер (рис. 5.3.7). В окремих випадках, крім наявності поширених хондронекрозів, спостерігали фрагментацію тканини СХ, з утворенням множини різноспрямованих щілин, які розмежовують частково або повністю відділені поліморфні глибоки гіалінового хряща, що руйнується. Хондронекрози та деструкція СХ внаслідок вrostання пануса супроводжувалися втягненням у патологічний процес та дистрофічно-деструктивними змінами всіх компонентів суглобової поверхні: СХ, СКП, спонгіози епіфіза, кісткового мозку епіфіза виростка.

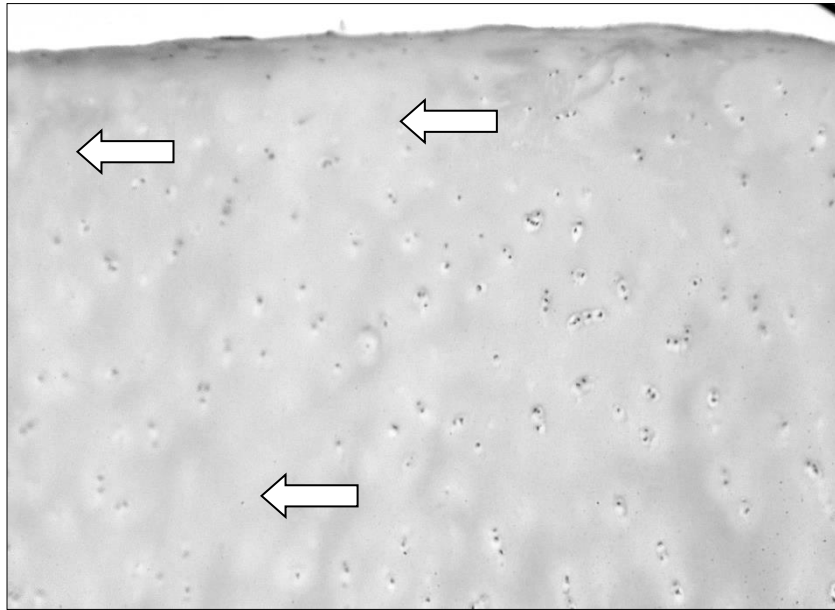


Рис. 5.3.7 – Мікрофото гістопрепарату колінного суглоба хворого К-ко (група «ГК-плюс»), 54 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 75 ×. Дрібні інтерстиційні хондронекрози (ділянки вказано стрілками) у тканині різних зон СХ виростка стегна: поверхневій та глибокій.

Особливістю ураження суглобових поверхонь виростків кісток за ІОА, які трапляються доволі часто, є грубе порушення нормальної структури тканин, що утворюють ці поверхні, причому порушення пов'язані з прогресуючим наростанням, напластуванням суглобового пануса на поверхню СХ, з наступною запальною інфільтрацією, що зрештою призводить до поширених ішемічно-некротичних змін у тканинах суглобових поверхонь виростків. У субхондріальній кістковій пластинці (СКП) суглобової поверхні часто трапляються малі та великі інтерстиційні остеонекрози (рис. 5.3.8).

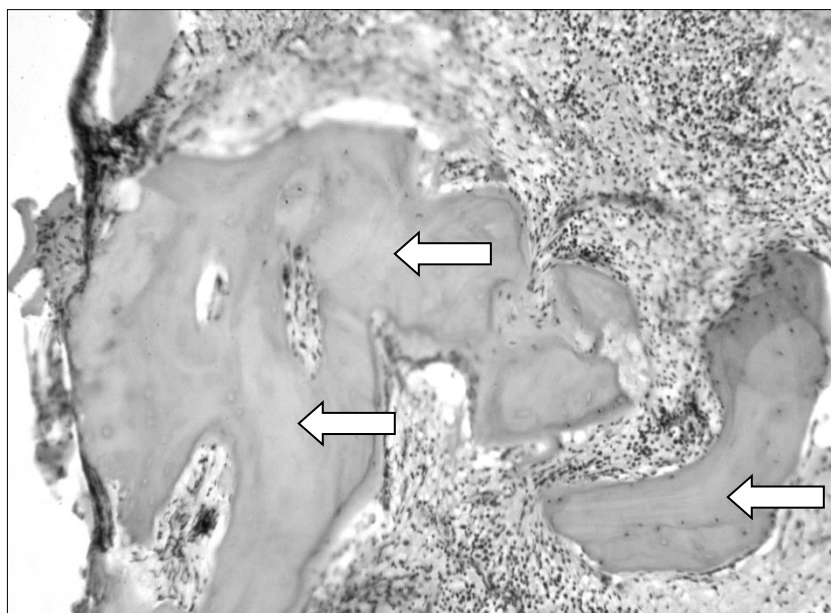


Рис. 5.3.8 – Мікрофото гістопрепарату колінного суглоба хворого Р-да (група «ГК-мінус»), 71 рік. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Загальне збільшення 75×. Перекладки СКП містять інтерстиційні остеонекрози (позначено стрілками). У судинних каналах незріла фіброзна тканина, із запальними інфільтрами.

Порівняльний міжгруповий аналіз частот випадків за окремими якісними та градаційними показниками встановив, що в переважній більшості морфометричних показників випадки високого ступеня вираженості патоморфологічних ознак ураження частіше траплялися в групі «ГК-мінус», з них лише один показник мав дані порівняння частот вірогідні з імовірністю помилки $p < 0,1$ за наявного числа спостережень: «вид сполучної тканини, яка переважає у складі СК»: у пацієнтів групи «ГК-мінус» частіше переважала незріла фіброзна або грануляційна тканина. Серед пацієнтів групи «ГК-плюс» лише один показник виявляв частоту випадків високого ступеня вираженості вищу, ніж у пацієнтів групи «ГК-мінус»: «активність запального процесу СКП суглобового виростка стегна», проте різниця частот виявилася статистично не вірогідною.

За матеріалами розділу здобувачем опубліковані такі наукові праці:

1. **Scopus:** Грицай М., Григоровський В., Цокало В., Сабадош В., Кузуб Т. Септичні ускладнення після застосування глюкокортикоїдів (Результати клініко-лабораторного та патоморфологічного дослідження). Ортопедія травматологія та протезування. (2024). (2), 54–60. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024254-60>.
2. Н.О. Дехтяренко, Л.М. Панченко, М.П. Грицай, О.М. Ліненко, В.І. Сабадош, К.М. Салманова. Аналіз деяких імунологічних аспектів інфекційних уражень суглобів, які розвинулися внаслідок внутрішньосуглобових введень глюкокортикоїдних препаратів. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2021, № 4: 21-27. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2021-111-4-21-27>.
3. Н.О. Дехтяренко, Л.М. Панченко, М.П. Грицай, О.М. Ліненко, В.І. Сабадош, А.С. Гордій. Порівняльний аналіз імунологічних та гематологічних показників хворих із септичним артритом після внутрішньосуглобового введення глюкокортикостероїдних препаратів. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2022, № 3: 42-48. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-114-3-42-48>.

РОЗДІЛ 6

ТАКТИКА ТА РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ ПРЕПАРАТІВ.

6.1 Результати хірургічного лікування пацієнтів після локального введення глюкокортикоїдних препаратів.

В результаті проведеного хірургічного лікування при санації осередку інфекційного ураження був досягнутий позитивний результат на суглобах та/або кістках і м'яких тканинах 96,4 % пацієнтів, при цьому у 19 % випадків – тільки після повторної хірургічної санації.

При сануючому хірургічному лікуванні інфекційного процесу (як основного захворювання з підтвердженим причинно-наслідковим зв'язком – гнійного ускладнення: артрити, бурситу, остеомієліту чи ІОХВ з розвитком флегмони тканин) кожному з пацієнтів виконувались наступні операції:

- сануюча артротомія з парціальною синовектомією, лаважем і дренируванням порожнини суглоба 21 (56,8%), з яких (Рис.6.1):



А



Б



В



Г

Рис. 6.1. Фото рентгенограми, МРТ, пункції колінного суглоба, інтраопераційні фото - Пацієнта А. 58 років. З ознаками болю в правому колінному суглобі звернувся до лікаря в амбулаторному режимі. Проведено рентгенографію правого колінного суглоба (А). Лікар поліклініки прийняв рішення провести блокаду в ділянку колінного суглоба для покращення стану пацієнта. Проведено ін'єкцію флостерона в препателлярну ділянку колінного суглоба. Після ін'єкції на другу добу у хворого виник набряк ділянки колінного суглоба, гіперемія та виражений больовий синдром. Виконано лікарем поліклініки МРТ правого колінного суглоба – на МРТ рідина вільна в колінному суглобі (Б). Звернувся в клініку кістково-гнійної хірургії ДУ ІТО НАМН України з діагнозом: Гнійний артрит правого колінного суглоба. Перед операцією проведено пункцію колінного суглоба – отримали рідину гнійного характеру. Бактеріологічний посів *S.aureus* (В). Проведено в умовах операційної артротомію та дренивання правого колінного суглоба (Г).

- 16 (43,24 %) – резекція суглоба (деструктивний остеоартрит з остеомієлітом суглобових відділів кісток), та з них виконано:

- 8 (21,6 %) артродезувань (Рис. 6.2);
- 8 (21,6 %) імплантація артикулюючого спейсера (Рис. 6.3).

У 6 (16.2 %) пацієнтів проведено некректомія з резекцією голівки плечової кістки.

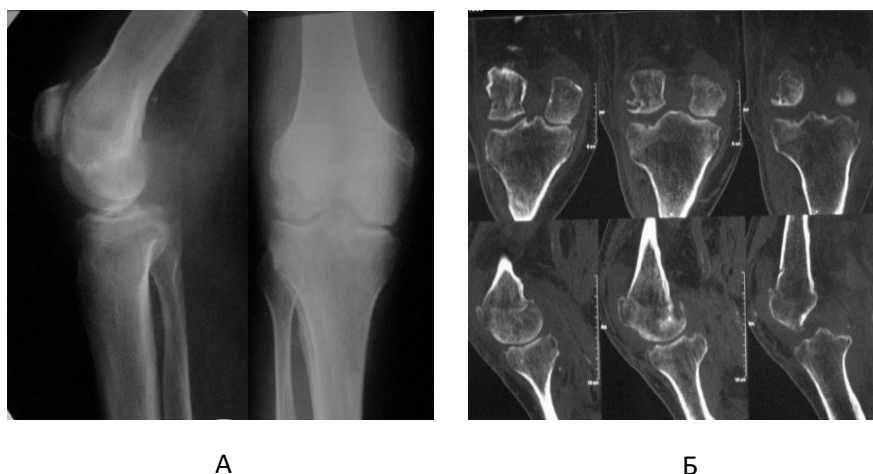




Рис. 6.2. Фото рентгенограм та КТ - Пацієнта А. 58 років, хворіє на деформуючий артроз колінного суглоба 3 ст. Звернувся до лікаря на амбулаторному прийомі з ознаками болю в колінному суглобі.

Проведено в поліклініці за місцем проживання рентгенографію колінного суглоба (А) та лікарем поліклініки прийнято рішення зробити ін'єкцію флостерону з метою блокади ділянки колінного суглоба. Після ін'єкції через 5 -7 днів гіперемія ділянки колінного суглоба, виражений больовий синдром, призначено протизапальну терапію але без позитивної динаміки. Проведено комп'ютерну томографію колінного суглоба та виявлено деструкцію на суглобових поверхнях хрящової та кісткової тканини (Б). Звернувся в клініку через 3 місяці від початку захворювання з ознаками: хронічного деструктивного гнійного артрити колінного суглоба у стадії нестійкої ремісії. Розгинальна контрактура колінного суглоба. Виражений больовий синдром. В анамнезі важка супутня серцево-судинна патологія: Серцева недостатність. На клінічному розборі у відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» вирішено провести оперативне втручання враховуючи анамнестичні, лабораторні дані – некректомію, резекцію колінного суглоба та компресійний артродез в АЗФ (В). Через 5 місяців проведено демонтаж конструкції АЗФ (Г).

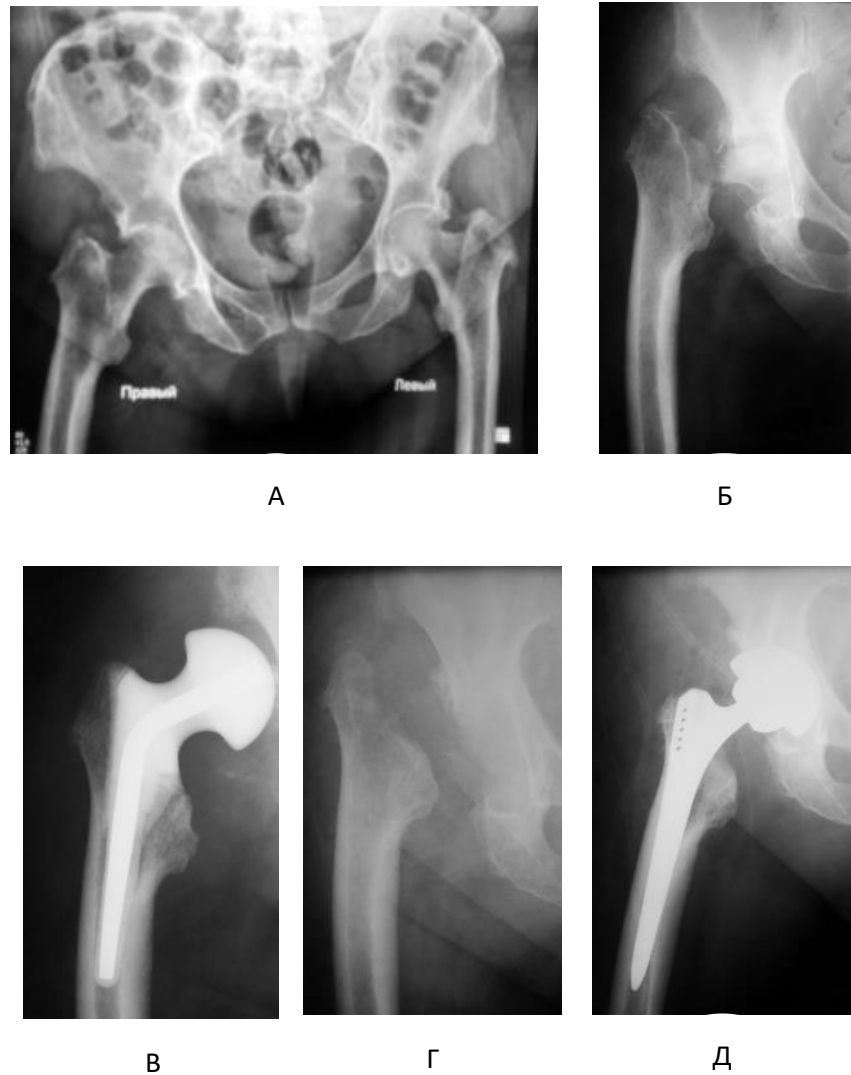


Рис. 6.2. Фото рентгенограм Пацієнта Т., 37 р., хворіє на коксартроз більше 5 років, отримала переохолодження – після гостре запалення, виражений больовий синдром, контрактура правого кульшового суглоба.

Лікування проводилось стаціонарно в ортопедо-травматологічному відділенні КЗ СОКЛ де було проведено 13 ін'єкцій флостерона протягом трьох тижнів. Розвинувся у хворої інфекційний остеоартрит з деструкцією голівки та шийки стегнової кістки. Лікувалась консервативно – НПЗП, антибіотикотерапія. Після різкого повороту з фіксованою нижньою кінцівкою на землі у хворої відбувся патологічний перелом на рівні шийки стегнової кістки та активний остеоартрит правого кульшового суглоба (Б). Поступила у відділення кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з

діагнозом: Хронічний остеоартрит правого колінного суглоба, активна норицева фаза. Патологічний перелом шийки правої стегнової кістки. Виражений больовий с-м. Цукровий діабет II тип. Проведено оперативне втручання – фістулекректомія резекція кульшового суглоба, встановлено спейсер артикулюючий правого кульшового суглоба (В). Мікробіологічно виділено з операційного матеріалу який було відправлено на бактеріологічний посів - *S. aureus*. Виписана в задовільному стані з рекомендаціями на амбулаторно-поліклінічне лікування. Через 3 місці виник рецидив інфекційного процесу та розвинувся септичний стан. Проведено видалення артикулюючого спейсера та проведено процедуру Girdlestone (Г). Через 6 місяців після ремісії інфекційного процесу проведено оперативне втручання - тотальне ендопротезування правого кульшового суглоба (Д).

В післяопераційному періоді 7 (19 %) пацієнтів віком більше 55-ти років з субкомпенсованою супутньою патологією внутрішніх органів спостерігали «посилення» анемії, що потребувало проведення гемотрансфузій. Випадки загострення наявних хронічних захворювань внутрішніх органів: панкреатит, інтерстиціальний нефрит з ХНН, плеврит, пневмонія, виразкова хвороба з ШКК віднесені до «особливостей перебігу» госпітального післяопераційного періоду.

Другим етапом хірургічного реконструктивно-відновного лікування у чотирьох пацієнтів виконувались наступні операції: мобілізація колінного суглоба за методикою Жюде (1 випадок), коли на першому санувальному етапі виконувалась артротомія з парціальною синовектомією, лаважем і дренажуванням порожнини суглоба, а в подальшому сформувалась артрогенна та десмогенна розгинальна контрактура; тотальне ендопротезування (у 8-ми випадках) колінного та кульшового суглобів, коли на першому санувальному етапі виконувалась резекція суглоба та імплантації артикулюючого спейсера.

Ще у 8-ми випадках другим етапом хірургічного лікування була процедура демонтажу конструкції АЗФ та видалення через кісткових стержнів після компресуючого артродезування в АЗФ та досягнення кісткового анкілозу.

Нажаль повної радикальної санації осередку інфекційного ураження у 7

(19 %) пацієнтів досягти за один етап хірургічного лікування не вдалось. Тому у:

- чотирьох таких пацієнтів були повторні сануючі етапи з видаленням імплантованих попередньо артикулюючих спейсерів та артродезуванням на рівні резектованого суглоба;
- одного – повторна санація та видалення імплантованого попередньо артикулюючого спейсера кульшового суглоба (Girdlestone procedure);
- одного – повторна санація плечового суглоба;
- один випадок повторної сануючої артротомії з резекцією колінного суглоба, імплантацією артикулюючого спейсера (після тільки парціальної синовектомії, лаважа і дренивання порожнини суглоба першим етапом);

Узагальнюючи особливості та результати проведеного хірургічного лікування інфекційного ускладнення після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів, відзначимо наступне:

1. всі пацієнти потребували сануючого (біля 19 % повторного) хірургічного втручання на суглобах та/або кістках і м'яких тканинах;
2. у 44 % пацієнтів з остеоартритом ліквідація деструктивного, часто рецидивного інфекційного процесу в суглобі потребувала резекції та артродезування суглоба, що становить 61,5 % від підгрупи артритів;
3. наявність субкомпенсованої супутньої патології внутрішніх органів у більшості пацієнтів та складність і обсяг хірургічних процедур спричинили виникнення та розвиток «ускладненого госпітального післяопераційного періоду» у майже кожного третього хворого (27,8 %);
4. поєднання субкомпенсованої супутньої патології внутрішніх органів, «агресивної» інфекції, спричиненої резистентними штамами мікроорганізмів, та виражених трофічних порушень в тканинах кінцівки роблять можливість досягнути радикальності санації тільки проведенням ампутації;
5. всі пацієнти потребують подальшого ортопедичного супроводу (диспансерного нагляду) та забезпечення, реабілітації, компенсації порушень функції опорно-рухової системи, а багато – ще й подальшого етапного хірургічного реконструктивно-відновного лікування.

6.2 Результати порівняння хірургічного лікування пацієнтів після локального введення глюкокортикоїдних препаратів та при бактеріальних артритах.

В таблиці 6.1 представлені три варіанти оперативних втручань, які ми виділили в результаті аналізу дослідних груп. Перший варіант хірургічного лікування артриту передбачає малоінвазивний дебрідмент, або видаленням патологічного вмісту з невеликих парапателярних доступів з подальшим дрениванням або ірігацією суглоба; другий – широка артротомія, яка полягає у сіновектомії та некректомії; третій варіант – артротомія з сіновектомією та резекцією суглобових кінців кістки.

Таблиця 6.1

Статистичне порівняння груп за проведенням оперативним лікуванням.

Операції	Кількість	ЛВГК (n=37)	БА (n=35)	Всього	P (χ^2)
Debridment	n	10	12	22	0,504
	%	27,02	34,29	30,55	
Артротомія	n	28	30	58	0,282
	%	75,67	85,71	80,55	
Резекція суглоба	n	15	26	41	0,004 *
	%	40,54	74,29	56,94	

При порівняльному аналізі виявлено статистично достовірну перевагу третього варіанту хірургічної процедури з резекцією суглобових кінців кісток утворюючих суглоб, в другій групі (майже в 2 рази частіше проводиться) у хворих з бактеріальними артритами не спричиненими введенням гормональних препаратів. Тобто з цього факту можливо зробити висновок про те, що інфекційний артрит спричинений ЛВГК необхідно починати лікувати в ранньому періоді та застосовувати органозберігаючі втручання.

Статистичне порівняння проведених оперативних втручань
в групах хворих з інфекційними гонітами.

Операції	Кількість	БА (8)	ЛВГК (19)	Всього	P (χ^2)
Debridment	n	5	3	8	0,015 *
	%	62,5	15,79	29,63	
артротомія	n	7	17	24	0,882
	%	87,5	89,47	88,89	
Резекція суглоба	n	5	6	11	0,135
	%	62,5	31,58	40,74	

Різниця між застосованими оперативними втручаннями в групах хворих з інфекційними гонітами представлена в таблиці 6.2. За частотою проведення дебрідменту та остеоектомії, або резекції суглобу, переважала група БА (62,5%), $p=0,015$. Це може свідчити про більш частий ускладнений перебіг гематогенного інфекційного гоніту, порівняно з відповідним процесом спричиненим ЛВГК.

На ранньому етапі виявлення інфекційного процесу в ділянці суглоба або в параартикулярних тканинах рекомендовано проводити хворому в екстреному порядку хірургічне сануюче оперативне втручання розкриття та дренивання флегмони, абсцесу суглоба або навколосуглобової ділянки, це дає змогу зберегти функцію в майбутньому суглоба з раннім його навантаженням в післяопераційному періоді – це все виконувалось при умові, що в хворого немає ознак деформуючого артрозу 3-4 ступеню та не було попередньо проведених оперативних втручань.

На етапі поступлення пацієнтів вже не в гострому періоді та з ознаками артрозу суглоба, наявних нориць та попередньо вже проведених сануючих оперативних втручань, вираженого больового синдрому, стійкої артрогенної контрактури суглоба рекомендовано проводити вже оперативні втручання радикального характеру – це резекцію суглоба та підготовка до двоетапного ревізійного ендопротезування а при відсутності умов для подальших ревізійних оперативних втручань проводити артродезування суглоба, процедуру Girdlestone

на кульшовому суглобі, резекцію голівки плечового суглоба.

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального на даний час питання інфекційних артритів після внутрішньосуглобового введення глюкокортикоїдних препаратів. Для більш глибокого вивчення проведено експеримент на щурах для більш глибокого вивчення патогістологічного процесу, який проходить при активному запальному процесі та з інфекцією. Додатково було проведено біохімічне дослідження крові та було вивчено гострофазні білки, які реагують при активному інфекційному процесі і це дає нам змогу в подальшому використовувати ці аналізи для більш чіткого розуміння патологічного процесу в людському організмі – крові. Проведено додатково рентгенографію для виявлення змін в кістковій структурі, яка утворює суглоб. Нами було розроблено експериментальну модель артриту в щурів для більш детального вивчення патоморфологічного та біохімічного процесу в суглобі, в який проводились ін'єкції ГК. Отримано патент на корисну модель «Спосіб моделювання інфекційного артриту» в експерименті на тваринах (щурі).

Слід визначити, що експериментальне дослідження на щурах дало можливість довести при патоморфологічному дослідженні, що провідним чинником розвитку інфекційного артриту є наявність збудника в суглобі; фактор прямої дії, глюкокортикоїд, на перебіг інфекційного процесу при інфікуванні стафілококом статистично був незначимий.

При проведенні біохімічного дослідження в експерименті на щурах (визначення рівня гострофазних білків) доведено, що використання ГК сприяє розвитку активного запального процесу. Застосування ГК при інфекційному артриті призводить до збільшення активності запального процесу в організмі. Достовірно в експерименті на щурах показав себе С-реактивний білок та церулоплазмін у високих титрах.

В клінічному дослідженні на пацієнтах було проведено аналіз анамнестичних даних (тривалість захворювання, час, з яким пацієнт поступав у відділення після виявлення у нього інфекційного артриту), лабораторних даних та даних імунологічного стану і додатково досліджено патоморфологічні

залежності у групах порівняння пацієнтів після ГК та в групі з гематогенними артритидами. Проведено порівняння двох груп після введення в колінний суглоб ГК та гематогенних артритів, вивчено їх клініко-лабораторні особливості перебігу захворювання.

В своїй практиці ми зустрічались з інфекцією в тканинах після внутрішньосуглобового та параартикулярного (локального) введення ГК, яка мала клінічні прояви у вигляді септичного артрити (синовіїту), септичного деструктивного артрити, остеомієліту, некротизуючого фасціїту, септичного бурситу, абсцесу і/або флегмони тканин, що відносяться до серйозних несприятливих реакцій (ускладнень). Такі ускладнення, за даними літератури, також часто можуть призводити до важкого сепсису. Але, на щастя, у випадках пацієнтів, включених в дослідження, таких важких і загрозливих станів не було (що, напевне, зумовлено неургентним характером надання медичної допомоги в нашому закладі).

За даними клінічного аналізу, який проведений на пацієнтах, визначено, що як і в експерименті, першим фактором, який може спричинити інфекційне ускладнення у пацієнтів, є вже наявна інфекція в суглобі і це дає змогу сказати, що пацієнти, які звертаються до лікарів на амбулаторному прийомі, не є повноцінно дообстежені, їм проводяться ін'єкції в суглоб або параартикулярні тканини, лікарі не дотримуються термінів введення ГП (інструкції по препаратам).

Визначено, що в більшості пацієнтів, як за даними світової літератури, патогенним мікроорганізмом у взятому матеріалі був *Staphylococcus aureus*. Це також дає нам можливість сказати, що цей мікроорганізм може бути умовно-патогенним мікроорганізмом в зіві, носоглотці, носі пацієнта, який попередньо заноситься гематогенними шляхом.

Повинні бути попередньо введені стандарти обстеження пацієнтів перед ін'єкціями, як перед будь якою операцією, має бути реєстр цих пацієнтів у загально- українській базі даних, де буде відображено, який препарат вводився, скільки разів, який інтервал між ін'єкціями. Лікар повинен дотримуватись асептики та антисептики при ін'єкціях ГК.

Не виникає сумнівів, що гострофазні білки беруть безпосередню участь у розвитку запального процесу. Підвищення їхнього рівня в сироватці крові пацієнтів, у більшості випадків, свідчить про дестrukцію хрящової та кісткової тканини суглобів. Проте суперечливість біохімічних даних при тих чи інших запальних захворюваннях суглобів та в протоколах їхнього лікування, а також відсутність порівнянності результатів ускладнюють як діагностику захворювання, так і ефективність подальшого лікування. Наразі немає консенсусу щодо того, які біохімічні маркери є чутливими та надійними для відстеження рівня запалення та/або інфекції. Тому дослідження моніторингу рівня гострофазних білків церулоплазміну, гаптоглобіну, СРБ та прокальцитоніну з метою визначення найбільш специфічного з них є актуальними для виявлення раннього інфекційного ускладнення і стратегії його усунення.

Праведно аналіз лікування пацієнтів після ГК та виявлено, що кращі результати отримано на ранніх етапах лікування. Не потрібно відкладати оперативне втручання, якщо потрібно це зробити якомога раніше. Це дасть змогу пацієнтам краще проходити реабілітаційно-відновне лікування в ранньому післяопераційному періоді. Проведений статистичний порівняльний аналіз в групах з локалізацією процесу в колінному суглобі загалом статистично підтвердив, що гематогенний бактеріальний артрит має більш гострий перебіг та частіше призводить до втрати суглоба ніж артрит після локального введення глюкокортикостероїдного препарату.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота базується на вивченні в експерименті та клінічній практиці особливостей розвитку та перебігу інфекційного артриту після локального застосування (введення) глюкокортикоїдних препаратів. Отримані результати дозволили обґрунтувати конкретні сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування септичних артритів, що має суттєве науково-практичне значення для клінічної медицини.

1. В експериментальному дослідженні на щурах на підставі кількісного аналізу гострофазних білків крові встановлено, що найбільш виражена динаміка змін характерна для С-реактивного білка та Церулоплазмину. Концентрація С-реактивного білка у тварин з перемінним введенням гормону та *Staphylococcus aureus* на 3 та 14 добу становила 636% і 1190% відповідно до значень контрольної групи ($p < 0,001$). Динаміка рівня Церулоплазміну на 3 та 14 діб тварин з перемінним введенням гормону та *Staphylococcus aureus* становила відповідно 763% та 622% ($p < 0,001$). Отримані дані доводять достовірну діагностичну значимість визначення рівня С-реактивного білка та Церулоплазміну у сироватці крові для динамічної оцінки перебігу інфекційного процесу.

2. В результаті аналізу морфологічних змін тканин колінного суглоба в експериментальному дослідженні на щурах при інфікуванні колінного суглоба золотистим стафілококом виявлено високий рівень продуктивно-інфільтративного запального процесу, що проявлявся остеодеструкцією, остеохондрорезорбцією і хондронекрозом у досліджуваних тварин: визначено поширеність хондронекрозу хряща медіального виростка стегна ($n=14$, $\chi^2 = 10,286$, $p < 0,005$) і латерального виростка стегна ($n=11$, $\chi^2 = 7,336$, $p < 0,01$). При ізольованому введенні глюкокортикостероїда у колінний суглоб морфологічно виявлені ознаки продуктивно-інфільтративного запального процесу у капсулі суглоба та дистрофічні зміни суглобових поверхонь кісток колінного суглоба. Морфологічні зміни у суглобі після перемінного введення глюкокортикостероїда та золотистого стафілокока вказують на провідну патогенетичну роль саме інфекційного фактора у виникненні інфекційного артриту.

3. Клінічний перебіг інфекційних артритів суттєво відрізняється в залежності від причини виникнення. Встановлено статистично значиму різницю ($p=0,014$) тривалості захворювання між пацієнтами з інфекцією після локального введення глюкокортикостероїдів ($149,19 \pm 184,63$ днів) та при гематогенних артритах ($269,43 \pm 216,90$ днів). При інфекційному артриті внаслідок локального введення глюкокортикостероїдів запальний процес характеризувався хронічним перебігом у фазі нестійкої ремісії, при цьому у випадках гематогенних артритів переважали хворі із хронічним перебігом у активній норицевій фазі захворювання; відмінності перебігу статистично значимі при ураженні колінного суглоба ($p=0,002$). Інфекційний процес розвивався на фоні існуючих дегенеративних змін у колінному суглобі пацієнтів після локального введення глюкокортикостероїдів в порівнянні з групою пацієнтів з гематогенним артритом колінного суглоба ($p=0,030$).

4. За результатами проведеного мікробіологічного дослідження встановлено, що у пацієнтів після локального введення глюкокортикостероїдів інфекційний артрит найчастіше був спричинений *Staphylococcus aureus* (49 %), при цьому в групі пацієнтів з гематогенним артритом - 31%; різниця між групами хворих статистично недостовірна. Грам-негативну резистентну мікрофлору після внутрішньосуглобового введення глюкокортикостероїдів було виділено у 6% пацієнтів, а при гематогенних артритах - у 22% хворих, що найбільш вірогідно зумовлено їх внутрішньолікарняним інфікуванням. Натомість, відповідно у 37% хворих з інфекцією після введення гормонів та у 31% із гематогенними артритами при мікробіологічному дослідженні інфекційний збудник не був виявлений, що вірогідніше всього обумовлено тривалим неефективним лікуванням, в тому числі і антибактеріальними препаратами обох груп хворих.

5. При дослідженні імунного стану хворих із септичними артритами встановлено, що локальний інфекційно-запальний процес в суглобах перебігає на фоні змінених імунологічних та гематологічних показників. Встановлено статистично достовірне ($p<0,05$) зниження показників клітинної ланки імунітету – кількості Т-лімфоцитів ($42,00 \pm 3,22\%$), Т-хелперів ($28,93 \pm 3,44\%$) та Т-супресорів

(13,07±1,24%); зниження не тільки відносної, але й абсолютної кількості. Також виявлено статистично достовірне ($p<0,05$) зниження рівня гуморальних факторів імунного захисту – зниження рівня IgA (1,92±0,14 г/л), IgM (1,10±0,10 г/л), IgG (10,59±0,51 г/л). Встановлено статистично достовірне ($p<0,05$) підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів, кількості тромбоцитів та ШОЕ. Наслідки перебігу та лікування гнійного запалення суглобів в значній мірі залежать від наявності у хворих супутніх захворювань, які здійснюють «свій внесок» у зміни імунологічної реактивності, знижуючи антибактеріальну резистентність. Представлені дані порушень гомеостазу вимагають проведення відповідних лікувальних заходів.

6. В результаті проведеного хірургічного лікування у 96,4% досягнуто ліквідації інфекційного процесу, при цьому 19% хворих потребували неодноразових повторних хірургічних санацій. Ліквідація інфекційного процесу після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів виконана шляхом органозберігаючих оперативних втручань у 56,8% випадків (артротомія та артротомія в поєднанні з синовектомією). При наявності деструктивних змін суглобів проводилось резекція суглоба з артродезуванням (21,6%) та резекція суглоба з застосуванням спейсерів (21,6%) як перший етап підготовки до ревізійного ендопротезування. Необхідність процедури резекції суглобу у хворих після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів була статистично достовірно ($p<0,004$) меншою (43,2%) в порівнянні з хворими із гематогенними артритидами (74,2%). Отримані дані вказують на ефективність ліквідації інфекційного процесу шляхом застосування ранніх органозберігаючих втручань при артритидах, спричинених локальним введенням глюкокортикостероїдів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. McBride S, Mowbray J, Caughey W, et al. Epidemiology, management, and outcomes of large and small native joint septic arthritis in adults. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):271-279
2. С. Х. Тер-Вартаньян, О. Б. Яременко, В. С. Худина. Локальная инъекционная терапия при поражениях суставов и периартикулярных тканей. КНИГА-ПЛЮС. Киев 1997.
3. Sadowski CM, Gabay C. Les arthrites septiques [Septic arthritis]. *Rev Med Suisse*. 2006 Mar 15;2(57):702-4, 707-8. French. PMID: 16604870.
4. Rouiller N, Petignat PA, Bally F. Arthrite septique [Septic arthritis]. *Rev Med Suisse*. 2010 Oct 13;6(266):1914-7. French. PMID: 21089557
5. Nee CM, Kelham SA. Septic arthritis. *JAAPA*. 2022 Dec 1;35(12):55-56. doi: 10.1097/01.JAA.0000892760.58687.98. PMID: 36412942.
6. Larghi MM, Grassi M, Placenza E, Faugno L, Cerveri P, Manzotti A. Septic arthritis following joint injections: a 17 years retrospective study in an Academic General Hospital. *Acta Biomed*. 2022 Jan 19;92(6):e2021308. doi: 10.23750/abm.v92i6.10425. PMID: 35075093; PMCID: PMC8823561.
7. Каплунов О.А., Бирюков С.Н., Берсанов В.Х. Тактика применения пролонгированных кортикостероидов и солей гиалуроновой кислоты в лечении артроза коленного сустава // Хирургия. -2015.-N 1.-С.58-62.
8. Лоскутов А.Е., Синегубов Д.А. Применение препарата Депос® при лечении больных с артрозом коленных суставов // Боль. Суставы. Позвоночник, – 2015, № 1 (17), -С.67-70.
9. Моржов В.Ф., Моржова Е.В. Применение паравертебральных блокад с Дипроспаном в медицинской реабилитации больных с грыжами межпозвоночных дисков // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2009.-N 2.-С.55-57.
10. McGarry JG, Daruwalla ZJ. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011 Oct;19(10):1649-54. doi: 10.1007/s00167-010-1380-1. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21222099.

11. Kew ME, Cancienne JM, Christensen JE, Werner BC. The Timing of Corticosteroid Injections After Arthroscopic Shoulder Procedures Affects Postoperative Infection Risk. *Am J Sports Med.* 2019 Mar;47(4):915-921. doi: 10.1177/0363546518825348. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758977.
12. Gomez-Junyent J, Murillo O, Grau I, Benavent E, Ribera A, Cabo X, Tubau F, Ariza J, Pallares R. Analysis of mortality in a cohort of 650 cases of bacteremic osteoarticular infections. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Oct;48(2):327-333. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.007. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29429761.
13. Baghban A, Gupta S. *Parvimonas micra*: A rare cause of native joint septic arthritis. *Anaerobe.* 2016 Jun;39:26-7. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.02.004. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26911898.
14. Gramlich Y, Klug A, Walter G, Kremer M, Hoffmann R, Kemmerer M. Septic Arthritis of Native Shoulder and Knee Joint: What Are the Differences in Bacterial Spectrum, Treatment, and Outcome? *Surg Infect (Larchmt).* 2020 May;21(4):391-397. doi: 10.1089/sur.2019.245. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31841653.
15. Baghban A, Gupta S. *Parvimonas micra*: A rare cause of native joint septic arthritis. *Anaerobe.* 2016 Jun;39:26-7. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.02.004. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26911898.
16. Malipeddi R, Nema SK, Gopisankar B, Prabu M, Pasupathy P, Suresh Gandhi B. Clinical Outcomes and Global Health After Joint Debridement in Adult-Onset Septic Arthritis: A Prospective Observational Study. *Indian J Orthop.* 2021 Mar 8;55(4):912-917. doi: 10.1007/s43465-021-00389-3. PMID: 34194647; PMCID: PMC8192621.
17. Costales C, Butler-Wu SM. A Real Pain: Diagnostic Quandaries and Septic Arthritis. *J Clin Microbiol.* 2018 Jan 24;56(2):e01358-17. doi: 10.1128/JCM.01358-17. PMID: 29187561; PMCID: PMC5786716.
18. Seltzer A, Xiao R, Fernandez M, Hasija R. Role of nuclear medicine imaging in evaluation of orthopedic infections, current concepts. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Jul-Aug;10(4):721-732. doi: 10.1016/j.jcot.2019.04.024. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31316245; PMCID: PMC6611848.

19. Mabilile C, El Samad Y, Joseph C, Brunschweiler B, Goeb V, Grados F, Lanoix JP. Medical versus surgical treatment in native hip and knee septic arthritis. *Infect Dis Now*. 2021 Mar;51(2):164-169. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.019. Epub 2020 May 5. PMID: 32387296.
20. Saltychev M, Mattie R, McCormick Z, Laimi K. The Magnitude and Duration of the Effect of Intra-articular Corticosteroid Injections on Pain Severity in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Jul;99(7):617-625. doi: 10.1097/PHM.0000000000001384. PMID: 31972612.
21. Šimurina T, Mraović B, Župčić M, Graf Župčić S, Vulin M. LOCAL ANESTHETICS AND STEROIDS: CONTRAINDICATIONS AND COMPLICATIONS - CLINICAL UPDATE. *Acta Clin Croat*. 2019 Jun;58(Suppl 1):53-61. doi: 10.20471/acc.2019.58.s1.08. PMID: 31741560; PMCID: PMC6813483.
22. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949 Jun;8(2):97-104. doi: 10.1136/ard.8.2.97. PMID: 18623812; PMCID: PMC1030685.
23. HENCH PS, KENDALL EC, SLOCUMB CH, POLLEY HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950 Apr;85(4):545-666. doi: 10.1001/archinte.1950.00230100002001. PMID: 15411248.
24. HOLLANDER JL, BROWN EM Jr, JESSAR RA, BROWN CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc*. 1951 Dec 22;147(17):1629-35. doi: 10.1001/jama.1951.03670340019005. PMID: 14880415.
25. Bain LS, Jacomb RG, Wynn V. Parenteral administration of 6-alpha-methylprednisolone-21-acetate. II. Absorption and duration of effect. *Ann Phys Med*. 1967 May;9(2):49-54. PMID: 6026697.
26. Bird HA, Ring EF, Daniel R, Bacon PA. Comparison of intra-articular methotrexate with intra-articular triamcinolone hexacetonide by thermography. *Curr Med Res Opin*. 1977;5(2):141-6. doi: 10.1185/03007997709110154. PMID: 340129.

27. Collins AJ, Ring EF, Cosh JA, Bacon PA. Quantitation of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. I. The thermographic index. *Ann Rheum Dis*. 1974 Mar;33(2):113-5. doi: 10.1136/ard.33.2.113. PMID: 4821383; PMCID: PMC1006220.
28. Dixon, A. St. J., Cosh, J. A., and Kersley, G. D. (1972). Local corticosteroid therapy for painful rheumatic states. A comparison of triamcinolone hexacetonide (Lederspan) and Prednisolone Acetate (Precortisyl). *Clinical Trials Journal*, 3, 14-18.
29. Esselinckx W, Bacon PA, Ring EF, Crooke D, Collins AJ, Demottaz D. A thermographic assessment of three intra-articular prednisolone analogues given in rheumatoid synovitis. *Br J Clin Pharmacol*. 1978 May;5(5):447-51. doi: 10.1111/j.1365-2125.1978.tb01653.x. PMID: 656284; PMCID: PMC1429353.
30. Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019 Nov-Dec;151-152:245-261. doi: 10.1016/j.addr.2019.02.004. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797955; PMCID: PMC6703983.
31. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 30285357.
32. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 158-169.
33. Gramlich Y, Klug A, Walter G, Kremer M, Hoffmann R, Kemmerer M. Septic Arthritis of Native Shoulder and Knee Joint: What Are the Differences in Bacterial Spectrum, Treatment, and Outcome *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 May;21(4):391-397.
34. Malipeddi R, Nema SK, Gopisankar B, Prabu M, Pasupathy P, Suresh Gandhi B. Clinical Outcomes and Global Health After Joint Debridement in Adult-Onset Septic Arthritis: A Prospective Observational Study. *Indian J Orthop*. 2021 Mar 8;55(4):912-917.

35. Boff D, Crijns H, Teixeira MM, Amaral FA, Proost P. Neutrophils: Beneficial and Harmful Cells in Septic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 5;19(2):468. doi: 10.3390/ijms19020468. PMID: 29401737; PMCID: PMC5855690.
36. Teoh KH, Jones SA, Gurunaidu S, Pritchard MG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection of the subacromial bursa: an unusual complication following subacromial corticosteroid injection (a report of two cases). *Shoulder Elbow.* 2015 Jul;7(3):182-6. doi: 10.1177/1758573214557148. Epub 2014 Oct 30. PMID: 27582976; PMCID: PMC4935156.
37. Xing D, Yang Y, Ma X, Ma J, Ma B, Chen Y. Dose intraarticular steroid injection increase the rate of infection in subsequent arthroplasty: grading the evidence through a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2014 Nov 13;9:107. doi: 10.1186/s13018-014-0107-2. PMID: 25391629; PMCID: PMC4245809.
38. Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, Hirst P, Paul A. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee--a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol.* 2003 Dec;22(6):386-90. doi: 10.1007/s10067-003-0757-7. Epub 2003 Oct 15. PMID: 14677011.
39. Holland C, Jaeger L, Smentkowski U, Weber B, Otto C. Septic and aseptic complications of corticosteroid injections: an assessment of 278 cases reviewed by expert commissions and mediation boards from 2005 to 2009. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Jun;109(24):425-30. doi: 10.3238/arztebl.2012.0425. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22787504; PMCID: PMC3394381.
40. Martin, Cody L. MD; Browne, James A. MD Intra-articular Corticosteroid Injections for Symptomatic Knee Osteoarthritis: What the Orthopaedic Provider Needs to Know, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*: September 1, 2019 – Volume 27 – Issue 17 – p e758-e766 doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00106.
41. Rashid A, Kalson N, Jiwa N, Patel A, Irwin A, Corner T. The effects of pre-operative intra-articular glenohumeral corticosteroid injection on infective complications after shoulder arthroplasty. *Shoulder Elbow.* 2015 Jul;7(3):154-6. doi:

10.1177/1758573214557149. Epub 2014 Oct 31. PMID: 27582970; PMCID: PMC4935148.

42. Murray RJ, Pearson JC, Coombs GW, Flexman JP, Golledge CL, Speers DJ, Dyer JR, McLellan DG, Reilly M, Bell JM, Bowen SF, Christiansen KJ. Outbreak of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection associated with acupuncture and joint injection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Sep;29(9):859-65. doi: 10.1086/590260. PMID: 18684094.

43. Shemesh S, Heller S, Salai M, Velkes S. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J*. 2011 Dec;13(12):757-60. PMID: 22332447.

44. Helito CP, Teixeira PR, Oliveira PR, Carvalho VC, Pécora JR, Camanho GL, Demange MK, Lima AL. Septic arthritis of the knee: clinical and laboratory comparison of groups with different etiologies. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Dec 1;71(12):715-719. doi: 10.6061/clinics/2016(12)07. PMID: 28076516; PMCID: PMC5175290.

45. Gramlich Y, Klug A, Walter G, Kremer M, Hoffmann R, Kemmerer M. Septic Arthritis of Native Shoulder and Knee Joint: What Are the Differences in Bacterial Spectrum, Treatment, and Outcome? *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 May;21(4):391-397. doi: 10.1089/sur.2019.245. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31841653.

46. Cain SM, Enfield KB, Giannetta ET, Sifri CD, Lewis JD. Septic arthritis due to oral streptococci following intra-articular injection: A case series. *Am J Infect Control*. 2018 Nov;46(11):1301-1303. doi: 10.1016/j.ajic.2018.04.227. Epub 2018 May 24. PMID: 29805059.

47. Mol MF, Runhaar J, Bos PK, Dorleijn DMJ, Vis M, Gussekloo J, Bindels PJE, Bierma-Zeinstra SMA. Effectiveness of intramuscular gluteal glucocorticoid injection versus intra-articular glucocorticoid injection in knee osteoarthritis: design of a multicenter randomized, 24 weeks comparative parallel-group trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Apr 11;21(1):225. doi: 10.1186/s12891-020-03255-9. PMID: 32278346; PMCID: PMC7149870.

48. Ross KM, Mehr JS, Carothers BL, Greeley RD, Benowitz I, Henry D, McHugh LA, DiFedele L, Adler E, Naqvi S, Taylor L, Lifshitz E, Tan C, Montana BE. Bacterial

septic arthritis infections associated with intra-articular injection practices for osteoarthritis knee pain-New Jersey, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Sep;40(9):1013-1018. doi: 10.1017/ice.2019.168. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31311611; PMCID: PMC7950910.

49. Chung SL, Papanikitas J, Johnstone D, McKean D. Septic arthritis caused by *Candida albicans*: post intra-articular steroid injection in a native joint. *BMJ Case Rep.* 2020 Aug 25;13(8):e233841. doi: 10.1136/bcr-2019-233841. PMID: 32843447; PMCID: PMC7449537.

50. Ruythooren F, Ghijselings S, Cools J, Depypere M, De Munter P, Metsemakers WJ, Vles G. Should treatment decisions in septic arthritis of the native hip joint be based on the route of infection? *J Bone Jt Infect.* 2023 Oct 12;8(5):209-218. doi: 10.5194/jbji-8-209-2023. PMID: 38039332; PMCID: PMC10655073.

51. Taveesuksiri, R., Kulalert, P., Jitapunkul, C. et al. Efficacy of three different techniques in the fluoroscopy-guided intra-articular steroid injection of the hip: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 13, 17214 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44595-5>.

52. Aksoy A, Gulcu A, Tuna MM, Aslan A. Radiologically Guided Versus Blinded Intra-articular Injection in Patients With Hip Osteoarthritis: A Retrospective Comparative Study. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2022 Aug 23;15:11795441221118920. doi: 10.1177/11795441221118920. PMID: 36032389; PMCID: PMC9411738.

53. Kwaees, T.A., Barter, R., Venugopal, V. et al. Intra-articular steroids for the treatment of coxarthrosis; a retrospective cohort study comparing three contrast techniques. *Arch Orthop Trauma Surg* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00402-024-05371-w>

54. Xu C, Peng H, Li R, Chai W, Li X, Fu J, Liu K, Yu B, Jia C, Chen J. Risk factors and clinical characteristics of deep knee infection in patients with intra-articular injections: A matched retrospective cohort analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jun;47(6):911-916. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.013. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29129326.

55. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.
56. Larghi MM, Grassi M, Placenza E, Faugno L, Cerveri P, Manzotti A. Septic arthritis following joint injections: a 17 years retrospective study in an Academic General Hospital. *Acta Biomed.* 2022 Jan 19;92(6):e2021308. doi: 10.23750/abm.v92i6.10425. PMID: 35075093; PMCID: PMC8823561.
57. Mohamed M, Patel S, Plavnik K, Liu E, Casey K, Hossain MA. Retrospective Analysis of Septic Arthritis Caused by Intra-Articular Viscosupplementation and Steroid Injections in a Single Outpatient Center. *J Clin Med Res.* 2019 Jul;11(7):480-483. doi: 10.14740/jocmr3838. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31236165; PMCID: PMC6575118.
58. Martin CL, Browne JA. Intra-articular Corticosteroid Injections for Symptomatic Knee Osteoarthritis: What the Orthopaedic Provider Needs to Know. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 Sep 1;27(17):e758-e766. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00106. PMID: 30531239.
59. McCrum C. Therapeutic Review of Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injection in the Management of Osteoarthritis of the Knee – Part 1: Clinical Effectiveness. *Musculoskeletal Care.* 2017 Mar;15(1):79-88. doi: 10.1002/msc.1144. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27297608.
60. Wu R, Ma Y, Li M, Li Q, Deng Z, Chen Y, Zheng Q, Fu G. Baseline Knee Pain Predicts Long-Term Response of Intra-Articular Steroid Injection in Symptomatic Knee Osteoarthritis: Data from OAI. *Cartilage.* 2023 Jun;14(2):144-151. doi: 10.1177/19476035221144745. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36541677; PMCID: PMC10416197.
61. Nallamshetty L, Buchowski JM, Nazarian LA, Narula S, Musto M, Ahn NU, Frassica FJ. Septic arthritis of the hip following cortisone injection: case report and review of the literature. *Clin Imaging.* 2003 Jul-Aug;27(4):225-8. doi: 10.1016/s0899-7071(02)00489-8. PMID: 12823915.

62. Kim YM, Joo YB, Song JH. Preoperative intra-articular steroid injections within 3 months increase the risk of periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023 Feb 28;18(1):148. doi: 10.1186/s13018-023-03637-4. PMID: 36855146; PMCID: PMC9972619.
63. Richardson SS, Schairer WW, Sculco TP, Sculco PK. Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jan 16;101(2):112-118. doi: 10.2106/JBJS.18.00454. PMID: 30653040.
64. Burnett RA 3rd, Khalid S, DeBenedetti A, Terhune EB, Angotti ML, Della Valle CJ. Intra-articular corticosteroid injections are associated with a dose-dependent risk of total knee arthroplasty at 5 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023 Feb;31(2):426-431. doi: 10.1007/s00167-022-07017-z. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35773523.
65. Wijn SRW, Rovers MM, van Tienen TG, Hannink G. Intra-articular corticosteroid injections increase the risk of requiring knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2020 May;102-B(5):586-592. doi: 10.1302/0301-620X.102B5.BJJ-2019-1376.R1. PMID: 32349592.
66. Richardson SS, Schairer WW, Sculco TP, Sculco PK. Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jan 16;101(2):112-118. doi: 10.2106/JBJS.18.00454. PMID: 30653040.
67. Petersen SK, Hansen I, Andreassen RA. Low frequency of septic arthritis after arthrocentesis and intra-articular glucocorticoid injection. *Scand J Rheumatol.* 2019 Sep;48(5):393-397. doi: 10.1080/03009742.2019.1584329. Epub 2019 May 31. PMID: 31146626.
68. Rampal S, Jaiman A, Tokgöz MA, Arumugam G, Sivananthan S, Singh RSJ, Zazali SB, Mohaddes M. A review of the efficacy of intraarticular hip injection for patients with hip osteoarthritis: To inject or not to inject in hip osteoarthritis? *Jt Dis Relat Surg.* 2022;33(1):255-262. doi: 10.52312/jdrs.2022.402. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35361105; PMCID: PMC9057559.

69. Streck LE, Braun S, Spilo K, Boettner CS, Brenneis M, Boettner F. How safe are intra-articular corticosteroid injections to the hip? *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Aug 22;24(1):665. doi: 10.1186/s12891-023-06766-3. PMID: 37608323; PMCID: PMC10463482.
70. Chang CY, Mittu S, Da Silva Cardoso M, Rodrigues TC, Palmer WE, Gyftopoulos S. Outcomes of imaging-guided corticosteroid injections in hip and knee osteoarthritis patients: a systematic review. *Skeletal Radiol*. 2023 Nov;52(11):2297-2308. doi: 10.1007/s00256-022-04257-5. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36517614.
71. Sabatini FM, Cohen-Rosenblum A, Eason TB, Hannon CP, Mounce SD, Krueger CA, Gwathmey FW, Duncan ST, Landy DC. Incidence of Rapidly Progressive Osteoarthritis Following Intra-articular Hip Corticosteroid Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthroplast Today*. 2023 Oct 25;24:101242. doi: 10.1016/j.artd.2023.101242. PMID: 37941925; PMCID: PMC10630590.
72. Hess SR, O'Connell RS, Bednarz CP, Waligora AC 4th, Golladay GJ, Jiranek WA. Association of rapidly destructive osteoarthritis of the hip with intra-articular steroid injections. *Arthroplast Today*. 2018 May 7;4(2):205-209. doi: 10.1016/j.artd.2017.12.002. PMID: 29896554; PMCID: PMC5994787.
73. Brown CR, Samade R, Turnquist E, Mickley J, Lynch D, Larkin KTM, Speeckaert AL. Assessment for Septic Arthritis in Immunocompetent and Immunocompromised Patients: A Single- Institution Study. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 Jan 1;30(1):27- 35. DOI: 10.5435/JAAOS-D-21-00053. PMID: 34271568.
74. Florschutz AV, Fagan RP, Matar WY, Sawyer RG, Berrios- Torres SI. Surgical site infection risk factors and risk stratification. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Apr;23 Suppl(Suppl):S8-S11. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00447. PMID: 25808971; PMCID: PMC6532633.
75. Bell J, Rasmussen L, Kumar A, Heckman MG, Lesser ER, Whalen J, Shi GG, Wilke BK. Septic Arthritis in Immunosuppressed Patients: Do Laboratory Values Help? *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2020 Mar 17;4(3):e20.00007. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00007. PMID: 32440635; PMCID: PMC7209792.3

76. Butler BA, Fitz DW, Lawton CD, Li DD, Balderama ES, Stover MD. Early diagnosis of septic arthritis in immunocompromised patients. *J Orthop Sci.* 2018 May;23(3):542-545. DOI: 10.1016/j.jos.2018.02.011. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29519562.
77. Ontiveros ST, Minns AB. Accidental Arthrotomy Causing Aseptic Monoarthritis Due to Agave Sap: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2021 May;5(2):246-248. DOI 10.5811/cpcem.2021.4.51835. PMID: 34437016; PMCID: PMC8143809.
78. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidencebased diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med.* 2011 Aug;18(8):781-96. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2011.01121.x. Erratum in: *Acad Emerg Med.* 2011 Sep;18(9):1011. PMID: 21843213; PMCID: PMC3229263.
79. Ontiveros ST, Minns AB. Accidental Arthrotomy Causing Aseptic Monoarthritis Due to Agave Sap: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2021 May;5(2):246-248. DOI 10.5811/cpcem.2021.4.51835. PMID: 34437016; PMCID: PMC8143809.
80. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
81. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):617-25, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.010. PMID: 18954697; PMCID: PMC2786900.

ДОДАТОК 1

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Патент:** Грицай М. П. [UA], Сабадош В. І. [UA], Колов Г. Б. (UA), патентовласник ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних НАУК України» (UA). Спосіб моделювання інфекційного артриту. Патент № 152156 (UA), МПК (2006.01) G09B23/28; № u202201702, заяв. 25.05.2022, № Бюл.№ 44, 02.11.2022.

2. **Scopus:** Грицай М., Григоровський В., Цокало В., Сабадош В., Кузуб Т. Септичні ускладнення після застосування глюкокортикоїдів (Результати клініко-лабораторного та патоморфологічного дослідження). Ортопедія травматологія та протезування. (2024). (2), 54–60. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024254-60>.

3. **WebOfScience / Scopus:** S.M. Magomedov, Yu.V. Polyachenko, N.P. Hrustai, I.G. Lytovka, V.I. Sabadash, T.A. Kuzub, L.V. Polishchuk. Effect of flosteron on the content of acute-phase proteins and procalcitonin in infectious arthritis in rats. Fiziol. Zh. 2021; 67(5): 39-43. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.05.039>

4. Magomedov S., Litovka I.H., Hrustai N.P., Sabadosh V.I, Kuzub T.A. Polishchuk L.V. Efficiency of determination of acute phase proteins and procalcitonin under the conditions of experimental infectious arthritismice//Biotechnologia acta, 2022. – V.15, N5:58-62. <https://doi.org/10.15407/biotech15.05.058>.

5. Н.О. Дехтяренко, Л.М. Панченко, М.П. Грицай, О.М. Ліненко, В.І. Сабадош, К.М. Салманова. Аналіз деяких імунологічних аспектів інфекційних уражень суглобів, які розвинулися внаслідок внутрішньосуглобових введень глюкокортикоїдних препаратів. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2021, № 4: 21-27. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2021-111-4-21-27>.

6. Н.О. Дехтяренко, Л.М. Панченко, М.П. Грицай, О.М. Ліненко, В.І. Сабадош, А.С. Гордій. Порівняльний аналіз імунологічних та гематологічних показників хворих із септичним артритом після внутрішньосуглобового введення

глюкокортикостероїдних препаратів. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2022, № 3: 42-48. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-114-3-42-48>.

7. С. Магомедов, Ю.В. Поляченко, М.П. Грицай, І.Г. Літовка, Сабадаш В.І., Т.А. Кузуб, Л. В. Полищук. Визначення гострофазних білків і прокальцитоніну за умов моделювання інфекційного артрити. Вісник ортопедії, травматології та протезування, 2022, № 3: 32-38. DOI: <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-114-3-32-38>.

8. Грицай, М., Цокало, В., Колов, Х., & Сабадош, В. (2022). Клінічні особливості перебігу інфекції опорно-рухового апарату після місцевого застосування глюкокортикоїдів. *TERRA ORTHOPAEDICA*, (1(112)), 38-45. <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2022-112-1-38-45>.

Апробація отриманих результатів

Основні положення та результати роботи обговорені на:

1. Інфекційні ускладнення після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів. Засідання ортопедів – травматологів Львівської області, Львів, 18.10.2018 – 19.10.2018;
2. Інфекційні ускладнення локального застосування глюкокортикоїдних препаратів: експериментальне моделювання та клінічні паралелі //НПК наукові читання імені проф. Є.Т. Скляренка «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я», Київ, 18.12.2020;
3. До проблеми інфекційних ускладнень локального застосування глюкокортикоїдних препаратів в ортопедичній практиці. //Наукові читання імені проф. Є.Т. Скляренка «Впровадження наукових розробок в практику охорони здоров'я». – Київ, 17.12.2021 р.;
4. Інфекційні ускладнення після локального введення гормональних препаратів. Фахова школа для ортопеда травматолога. Частина 7. «Хірургічна інфекція кісток та суглобів» 20.11.2021р.;
5. VI Зимова школа з травматології, Київ, 15.12.2022 -16.12.2022 «Ризики розвитку інфекційного артрити при локальному застосуванні глюкокортикостероїдних препаратів».
6. Стендова доповідь EBJIS 2023р. Базель: Pathomorphological features of the course of infectious and inflammatory lesions of bones and joints under the conditions of local application of glucocorticoids in an experiment on rats. M. Grytsai, V. Hryhorovskiy, V. Tsokalo, G. Kolov, V.Sabadosh
7. Аспекти діагностики та лікування артритів після локального застосування глюкокортикоїдних препаратів. Вчена рада ДУ ІТО НАМН України (Київ 2024р).
8. Септичні артрити плечового суглоба: діагностика та лікування «Актуальні питання хірургії верхньої кінцівки», Яремче, 12.09.2024 -13.09.2024 р.
9. Участь у конференціях молодих вчених ДУ "ІТО НАМН України" за 2014 р., 2017 р.