

УДК 616.72-002-085:615.262.1](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024248-53>

Experimental research of the pharmacological effect of carbon dioxide in the correction of inflammation

V. V. Shtroblia ¹, R. V. Lutsenko ²

¹ Uzhhorod National University. Ukraine

² Poltava State Medical University. Ukraine

Osteoarthritis is considered one of the leading causes of chronic disability and is a significant problem on human health and the economy. Chronic pain is the dominant symptom that prompts patients to seek medical attention. Pain mechanisms in osteoarthritis remained unknown for a long time. However, it is known that chronic inflammation of the joint can be a key factor in the occurrence and exacerbation of pain or changes in the perception of pain. Pharmacological therapy is often based on the use of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs, but their long-term use or large doses can cause side effects. That is why the development of new methods of treatment of inflammatory processes is the object of active research, as they can affect various mechanisms. In this context, carboxytherapy is an interesting alternative or addition to existing treatment regimens aimed at reducing pain in patients with osteoarthritis. This method involves the administration of medical carbon dioxide (CO₂) to improve blood supply to tissues, which can contribute to humoral, biochemical and tissue mechanisms. Studying the effects of carboxytherapy in animal models of inflammation is important for understanding its potential benefits and mechanisms of action. Objective. Study of anti-inflammatory properties of carboxytherapy both in monotherapy and in its combined use. Methods. Carboxytherapy is the injection of carbon dioxide in monotherapy and when used in combination on the formalin model of inflammation in animals. Results. The obtained research results prove the anti-inflammatory properties of carbon dioxide on the model of formalin inflammation in animals. Conclusions. The combined use of carboxytherapy enhanced the effect of conventional drugs on the formalin model of inflammation in animals. The establishment of an anti-inflammatory effect of carboxytherapy indicates the therapeutic value of CO₂, while emphasizing the need for further in-depth studies to explore its mechanisms and confirm the efficacy for clinical use.

Остеоартрит (ОА) вважається однією з основних причин хронічної інвалідності та є значним тягарем для здоров'я й економіки. Хронічний біль — домінуючий симптом, який змушує пацієнтів звертатися за медичною допомогою. Протягом тривалого часу механізми болю за ОА залишалися невивченими, але зараз відомо, що хронічне запалення суглоба може бути ключовим чинником у виникненні та посиленні болю або зміні його сприйняття. Фармакотерапія часто базується на застосуванні стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів, проте їхнє тривале використання або великі дози можуть викликати побічні ефекти. Саме тому, розвиток нових методик лікування запальних процесів стає об'єктом активних досліджень, оскільки вони можуть впливати на різні механізми. У цьому контексті карбокситерапія являє собою цікаву альтернативу або доповнення існуючих схем лікування, спрямованих на зменшення болю за ОА. Ця методика передбачає введення медичного вуглекислого газу (CO₂) із метою покращення кровопостачання тканин, що може сприяти гуморальним, біохімічним і тканинним механізмам. Дослідження ефектів карбокситерапії на тваринних моделях запалення важливо для розуміння її потенційних переваг і механізмів дії. Мета. Дослідження протизапальних властивостей карбокситерапії як в монотерапії, так і в разі комбінованого її використання. Методи. Карбокситерапія — ін'єкції вуглекислого газу в монотерапії та за комбінованого використання на формаліновій моделі запалення у тварин. Результати. Отримані результати дослідження засвідчують протизапальні властивості вуглекислого газу на моделі формалінового запалення у тварин. Висновки. Комбіноване використання карбокситерапії підсилює дію традиційних ліків на формаліновій моделі запалення у тварин. Підтвердження протизапальних властивостей карбокситерапії вказує на терапевтичну значущість CO₂, водночас наголошуючи на необхідності подальших поглиблених досліджень для вивчення механізмів і підтвердження ефективності для клінічного застосування. Ключові слова. Вуглекислий газ, карбокситерапія, запалення, оксигенація, остеоартрит, гіпоксія, ефект Бора.

Keywords. Carbon dioxide, carboxytherapy, inflammation, oxygenation, osteoarthritis, hypoxia, Bohr effect

Introduction

Osteoarthritis (OA) is characterized, for the most part, by degenerative changes in the articular cartilage, which gradually lead to its destruction and changes in the subchondral bone. Anti-inflammatory agents slow down the progression of OA and open perspectives for the development of new treatment methods that modify the disease [1, 2].

Arachidonic acid-dependent metabolites, namely prostaglandin E2 (PGE2) and leukotriene B4 (LTB4), play a critical role in the regulation of pain, inflammation, and cartilage degeneration [3, 4]. Clinical treatment of inflammatory diseases includes nonsteroidal or steroid therapy [5]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduce pain and inflammation by blocking the metabolism of arachidonic acid by the enzyme cyclooxygenase (COX) and thus the production of prostaglandins.

Prostaglandins perform various modulatory functions in OA, while PGE2 levels are important during inflammation [6]. They also play a significant role not only in the physiology of joints, but also in the pathogenesis of joint disorders. In addition, OA subchondral osteoblasts have been identified to be able to synthesize LTB4, indicating the importance of leukotrienes in OA-related bone remodeling. Thus, a therapeutic intervention that blocks lipoxygenase/cyclooxygenase pathways by inhibiting the synthesis of prostaglandins and leukotrienes may be beneficial in the treatment of patients with OA [4]. NSAIDs have a wide range of indications, but can cause gastrointestinal ulcers, bleeding, and kidney dysfunction due to their nonselective inhibition of both isoforms of the COX enzyme: constitutive (COX-1) and inducible (COX-2) isoforms [7]. On the other hand, selective and reversible COX-2 inhibitors with reduced gastrointestinal toxicity have an adverse effect on the cardiovascular system [8]. In addition, the use of steroid drugs as anti-inflammatory agents is also becoming very controversial due to their numerous side effects [9–11]. The search for new anti-inflammatory agents with potentially less adverse effects based on natural products that modulate inflammation remains an area of intense scientific interest.

Considering the potential of CO₂ to provide pharmacodynamics of carboxytherapy and the need for new combined therapeutic methods for the treatment of inflammation, this study evaluated the effect of carbon dioxide on a formalin model of inflammation.

Carboxytherapy involves the controlled injection of purified CO₂ into the layers of the skin for therapeutic as well as aesthetic purposes. Under physiologi-

cal conditions, carbon dioxide is a product of cellular metabolism. Administration of CO₂ during carboxytherapy improves tissue perfusion due to a higher partial pressure of CO₂ (hypercapnia). Temporary hypoxia is a powerful stimulus for the initiation of angiogenesis [12]. Therefore, it is advisable to investigate the anti-inflammatory effect of carbon dioxide and its combination with classical means for the treatment of osteoarthritis (diclofenac and chondroitin).

Purpose. To investigate the anti-inflammatory properties of carboxytherapy both in monotherapy and in the case of its combined use on the formalin model of inflammation.

Material and methods

The study was conducted on the basis of the vivarium of Poltava State Medical University in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Institutional Monitoring Committee of Uzhgorod National University. The research materials were reviewed and approved by the commission on ethical issues and biomedical ethics of Poltava State Medical University (Protocol No. 225 dated 21.03.2024).

Experimental studies were conducted on white rats of both sexes ($n = 56$), weighing (305 ± 9.72) g, of which 31 (55.4 %) were female. The animals were kept in conditions of daily rhythms of darkness and light at a controlled temperature (21 ± 2) °C and humidity (55 ± 10) % in the room.

The rats were distributed using simple random randomization, that is, the subjects in each group were chosen purely randomly for each purpose, seven groups were formed ($n = 8$): Group I — intact; II — control pathology (formalin, (F)); III — control pathology + sodium diclofenac (SD), 8 mg/kg (F + SD); IV — control pathology + chondroitin sulfate (C), 3 mg/kg (F + C); V — control pathology + sodium diclofenac, 4 mg/kg + CO₂, 0.5 ml (F + SD + CO₂); VI — control pathology + chondroitin sulfate, 3 mg/kg + CO₂, 0.5 ml (F + C + CO₂); VII — control pathology + CO₂, 0.5 ml (F + CO₂).

Subcutaneous administration of CO₂ was performed on an INDAP device (Insuf, Czech Republic, registration number 2012104) using a BD Mikrolance 3, 30 G ½ (0.3 × 13) mm needle.

Anti-inflammatory activity was studied on the model of aseptic formalin inflammation. A 2.5 % 0.1 ml formalin solution was used as a phlogogen, which was injected subplantar under the plantar aponeurosis of the hind paw of each rat [22].

The development of edema was observed dynamically after 1, 2, 3, 4, 5, 24 hours by measuring the volume of rat paw edema using a digital plethysmometer

Ugo Basile 7140 (USA) before drug administration and at the end of each time interval.

Statistical studies

The obtained results were processed using the program Jamovi version 2.3.21. Data are presented as mean values ± standard error of the mean (m ± SE) (n = 8). The normality of the distribution was checked by the Shapiro-Wilk method. Results were analyzed using univariate analysis of variance followed by Tukey's post hoc test. Two-sided tests with a level of p < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The volume of paws of animals in groups was measured 1, 2, 3, 4, 5, 24 hours after injection of the inflammatory stimulus formalin. Results are presented as change in paw edema volume in rats (ml). According to the results of the study, anti-inflammatory properties of CO₂ were found on the model of formalin inflammation, which is evidenced by a decrease in the thickness of the paws in animals (Table).

At baseline, a significant increase in rat paw diameter was observed in all formalin-treated groups compared to the intact group.

The development of control pathology under the influence of formalin administration was accompanied by an increase in the volume of the paw of rats. At the same time, the greatest swelling was observed at the 5th hour of the study (Table).

One hour after modeling inflammation in rats of all groups, inhibition of formalin-induced paw edema was found to be insignificant.

In 2 hours a probable decrease in the volume of paws of rats in group III and group V was noted, compared to the indicators of animals that were injected with formalin without correction.

In 3 hours, the volume of the foot probably decreased in all experimental groups. However, more significant inhibition of swelling of the posterior limb of rats was observed in groups with the addition of CO₂.

In 4 hours from the beginning of inflammation modeling, edema decreased in the group with correction of formalin edema by diclofenac by 10 % (p < 0.05), diclofenac + CO₂ by 22 % (p < 0.001), in the group with chondroitin and CO₂, as well as in the group of animals with correction only CO₂ by an average of 13 % (p < 0.001) compared to indicators of control pathology (Table).

In 5 hours a probable decrease in the paw volume of experimental animals was observed in all groups from the correction of formalin edema. It should be noted that in the group with the use of CO₂, the values of the paw volume were at the level of the indicators in the groups with the use of diclofenac and chondroitin + CO₂.

In 24 hours from the beginning of modeling of formalin edema, a probable reduction of limb edema in the case of correction with diclofenac, chondroitin, and CO₂ was also determined, compared to indicators of control pathology. The combination of classic drugs with CO₂ and diclofenac reduced the manifestations of edema by 24 % (p < 0.001) compared to the volume of the paw under formalin pathology.

Table

Effect of carbon dioxide on formalin-induced paw edema in rats (mean ± SE, n = 8), [DI]

Animal group	Before the pathology	Hour					
		1	2	3	4	5	24
Intact	0.451 ± 0.009	0.451 ± 0.009	0.451 ± 0.009	0.451 ± 0.009	0.451 ± 0.009	0.451 ± 0.009	0.451 ± 0.009
Control pathology (formalin)	0.454 ± 0.011	0.489 ± 0.010	0.539 ± 0.013	0.615 ± 0.013	0.701 ± 0.017	0.770 ± 0.016	0.651 ± 0.012
Control pathology + SD	0.438 ± 0.010	0.461 ± 0.011	0.482 ± 0.012 *	0.551 ± 0.008 ***	0.640 ± 0.016 *	0.694 ± 0.011 ***	0.596 ± 0.011
Control pathology + C	0.434 ± 0.007	0.484 ± 0.014	0.510 ± 0.013	0.576 ± 0.009 *	0.659 ± 0.014	0.711 ± 0.011 *	0.589 ± 0.011 **
Control pathology + SD + CO ₂	0.436 ± 0.010	0.458 ± 0.010	0.477 ± 0.009 **	0.525 ± 0.006 ***	0.575 ± 0.008 ***	0.631 ± 0.011 ***	0.526 ± 0.022 ***
Control pathology + X + CO ₂	0.430 ± 0.008	0.468 ± 0.010	0.495 ± 0.010	0.550 ± 0.007 ***	0.617 ± 0.014 ***	0.681 ± 0.013 ***	0.589 ± 0.011 *
Control pathology + CO ₂	0.422 ± 0.006	0.485 ± 0.008	0.509 ± 0.009	0.559 ± 0.004 **	0.621 ± 0.009	0.690 ± 0.013 ***	0.594 ± 0.012:

Notes. Statistical analysis was performed using univariate analysis of variance followed by Tukey's post hoc test. *** — p < 0.001; ** — p < 0.01; * — p < 0.05. In comparison with the group of control pathology (formalin).

It should be noted that the combined use of diclofenac and CO₂ in the case of formalin edema probably more effectively corrected this pathology in 3, 4, 5 and 24 hours, compared to diclofenac alone. Also, the combination of chondroitin and CO₂ was more effective than the control pathology compared to monotherapy with chondroitin in 3, 4, and 24 hours (Figure).

Discussion

Subplantar injection of formalin into the rat paw caused plasma extravasation and inflammation, which was characterized by increased release of tissue water and plasma protein with neutrophil activation and arachidonic acid metabolism by cyclooxygenase enzyme pathways. Formalin-induced inflammation resulted in both local and systemic changes, resulting in the release of inflammatory mediators, particularly prostaglandins.

The positive effect of carboxytherapy, as well as its combination with diclofenac or chondroitin, is due to an increase in the local concentration of CO₂, which promotes the reaction with H₂O and causes the release of H⁺, which changes the local pH level, turning it into an acid. This enhances the Bohr effect inside erythrocytes, shifting the hemoglobin oxygen dissociation curve to the right and, as a result, increases tissue oxygen supply [13]. This action causes an increase in the influx of proteins necessary for the remodeling of extracellular matrix components responsible for tissue recovery [14]. This study confirmed a reduction in the inflammatory process after treatment with carboxytherapy, which promotes increased cell proliferation.

Different classes of compounds are known to have anti-inflammatory activity by inhibiting the activity and/or expression of COX-2 and/or iNOS. Some studies have shown that vasodilation induced by carboxytherapy may be partially mediated by nitric oxide (NO), and this enhances the neoangiogenic properties of CO₂ by inducing the expression of angiogenic factors, vascular endothelial growth factor (VEGF) or basic fibroblast growth factor (FGF) and inhibiting apoptosis of endothelial cells [15]. Previous studies have provided evidence that biological processes modulated by NO may also extend to angiogenesis. Direct in vitro evidence that NO can induce angiogenesis has recently been demonstrated [16]. NO-mediated angiogenesis in response to tissue ischemia in NO-deficient mice has also been shown regarding the ability of NO to induce angiogenesis in vitro [17].

The use of carboxytherapy can lead to improvement or recovery of the function of microcirculation in cases of its disturbance.

The results of using carbon dioxide include not only improvement of local parameters of blood circulation and tissue perfusion, but also an induced increase in capillary blood flow, a decrease in skin oxygen consumption, and a shift of the O₂ dissociation curve to the right (Bohr effect) [18]. Carbon dioxide may have anti-inflammatory effects through its ability to regulate a variety of cellular and molecular pathways involved in inflammatory responses. This includes the modulation of the immune response, the effect on the oxygen level in the tissues, as well as the ability to influence various signaling pathways that regulate inflammatory processes [19]. Expansion of blood vessels under the influence of carbon dioxide

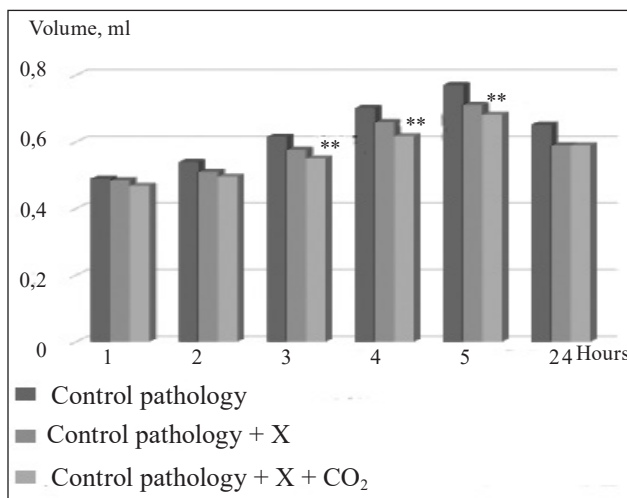
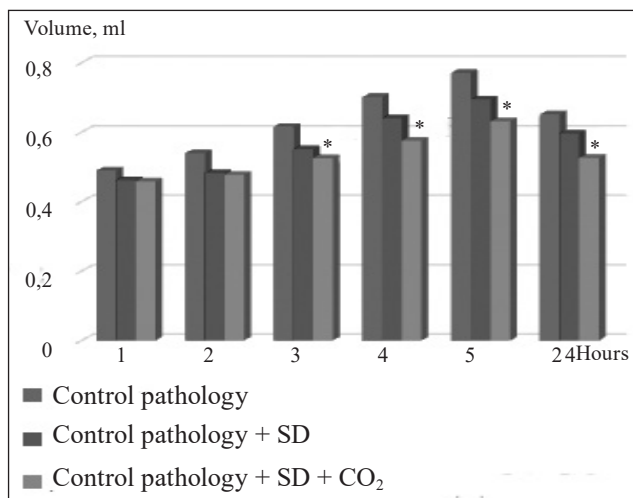


Figure. The effect of adding carbon dioxide to diclofenac or chondroitin on the course of formalin edema of the paw of rats (* — p < 0.05 significant differences compared to diclofenac; ** — p < 0.05 significant differences compared to chondroitin)

increases blood flow to the damaged area and can contribute to the removal of inflammatory mediators and toxins from tissues, reducing inflammation [20]. Changes in the pH level in tissues can also occur under the influence of carbon dioxide [21]. They affect the activity of immune cells and biological processes that regulate inflammation. Overall, the anti-inflammatory effects of carbon dioxide make it a promising treatment for conditions characterized by inflammation, such as OA.

The vasodilating effects of carboxytherapy are due to interactions between the released CO₂ and factors that regulate tissue blood flow in the short or long term. Studies show that the introduction of CO₂ can help improve the local velocity of tissue blood flow and increase the microcirculatory vascular bed, which promotes angiogenesis — the process of formation of new vessels [12].

These effects are important for improving blood supply to affected tissues, which promotes faster elimination of inflammatory mediators and toxins, and accelerates tissue regeneration and reduces inflammation.

Therefore, carboxytherapy may be a useful treatment modality to improve microcirculation and reduce inflammation due to its ability to stimulate vasodilation and angiogenesis.

Conclusions

The combined use of carboxytherapy enhances the effect of traditional drugs on the formalin model of inflammation in animals. Confirmation of the anti-inflammatory properties of carbon dioxide indicates the therapeutic value of CO₂, while emphasizing the need for further in-depth research to explore the mechanisms and confirm efficacy for clinical use.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

- Knights, A. J., Redding, S. J., & Maerz, T. (2023). Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Current opinion in rheumatology*, 35(2), 128–134. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000923>
- Xu, Z., Ke, T., Zhang, Y., Guo, L., Chen, F., & He, W. (2021). Danshensu inhibits the IL-1 β -induced inflammatory response in chondrocytes and osteoarthritis possibly via suppressing NF- κ B signaling pathway. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 27(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00329-9>
- Cho, J. H., Park, Y. G., Choi, J., Adam, G. O., Ju, E. M., Park, H., & Oh, H. G. (2022). Long-term intake of *Lilium lancifolium* mitigated osteoarthritic effects by suppressing inflammatory cytokines in a dog model. *Veterinary world*, 15(8), 2012–2020. <https://doi.org/10.14202/vet-world.2022.2012-2020>
- Kondreddy, V., Banerjee, R., Devi, B. L. A. P., Muralidharan, K., & Piramanayagam, S. (2024). Inhibition of the MALT1-LPCAT3 axis protects cartilage degeneration and osteoarthritis. *Cell communication and signaling: CCS*, 22(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01547-4>
- Bonanzinga, T., De Sensi, A. G., Balzarini, B., Doro, G. L., Bertolino, L., Forte, L., & Kon, E. (2024). An Innovative Topical Medical Device with Hyaluronic Acid and Polypeptides in Patients with Reduced Knee Function. *Journal of functional morphology and kinesiology*, 9(1), 31. <https://doi.org/10.3390/jfmk9010031>
- Wheeler, J. J., Domenichiello, A. F., Jensen, J. R., Keyes, G. S., Maiden, K. M., Davis, J. M., Ramsden, C. E., & Mishra, S. K. (2022). Endogenous Derivatives of Linoleic Acid and their Stable Analogs Are Potential Pain Mediators. *JID innovations: skin science from molecules to population health*, 3(2), 100177. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100177>
- Lutsenko R.V. Moisieieva N.V., Sydorenko A.H. Ostrovskaya H.Yu. Kapustianska A.A. (2023) Ways to promote the efficiency of herpetic stomatitis treatment. *Medicini Perspektiv*, 28(2), 71-76.
- Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasher, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing research reviews*, 66, 101249. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101249>
- Clayton, S. A., Lockwood, C., O'Neil, J. D., Daley, K. K., Hain, S., Abdelmottaleb, D., Bolimowska, O. O., Tennant, D. A., & Clark, A. R. (2023). The glucocorticoid dexamethasone inhibits HIF-1 α stabilization and metabolic reprogramming in lipopolysaccharide-stimulated primary macrophages. *Discovery immunology*, 2(1), kyad027. <https://doi.org/10.1093/discim/kyad027>
- Bankole, A., & Greear, E. L. (2023). Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Increased Awareness as a Management Strategy for Prevention of this Complication in Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Disease. *European journal of rheumatology*, 10(3), 97–100. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.22086>
- Kabdy, H., Azraida, H., Agouram, F., Oufquir, S., Laadraoui, J., Baslam, A., Aitbaba, A., Ouazzani, M. E., Elyazouli, L., Aboufatima, R., Garzoli, S., & Chait, A. (2023). Antiarthritic and Anti-Inflammatory Properties of Cannabis sativa Essential Oil in an Animal Model. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(1), 20. <https://doi.org/10.3390/ph17010020>
- Rivers, R. J., & Meininger, C. J. (2023). The Tissue Response to Hypoxia: How Therapeutic Carbon Dioxide Moves the Response toward Homeostasis and Away from Instability. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5181. <https://doi.org/10.3390/ijms24065181>
- Brochado, T. M. M., de Carvalho Schweich, L., Di Pietro Simoes, N., Oliveira, R. J., & Antonioli-Silva, A. C. M. B. (2019). Carboxytherapy: Controls the inflammation and enhances the production of fibronectin on wound healing under venous insufficiency. *International wound journal*, 16(2), 316–324. <https://doi.org/10.1111/iwj.13031>
- Amano-Iga, R., Hasegawa, T., Takeda, D., Murakami, A., Yatagai, N., Saito, I., Arimoto, S., Kakei, Y., Sakakibara, A., & Akashi, M. (2021). Local Application of Transcutaneous Carbon Dioxide Paste Decreases Inflammation and Accelerates Wound Healing. *Cureus*, 13(11), e19518. <https://doi.org/10.7759/cureus.19518>
- Hirota, J., Hasegawa, T., Inui, A., Takeda, D., Amano-Iga, R., Yatagai, N., Saito, I., Arimoto, S., & Akashi, M. (2023). Local application of a transcutaneous carbon dioxide paste prevents excessive scarring and promotes muscle regeneration in a bupivacaine-induced rat model of muscle injury. *International wound journal*, 20(4), 1151–1159. <https://doi.org/10.1111/iwj.13974>
- Yelins'ka, A.M., Akimov, O.Y., Kostenko, V.O. (2019). Role

- of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukrainian Biochemical Journal*, 91(1), 80-85. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
17. Cai, Y., Zhang, B., Shalamu, A., Gao, T., & Ge, J. (2022). Soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator vericiguat alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by improving microcirculation. *Annals of translational medicine*, 10(12), 662. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2583>
18. Seirafianpour, F., Atefi, N., Amin, N. G., Namazi, M. R., Behrangi, E., Shafiei, A., Ghassemi, M., Mozafarpour, S., & Goodarzi, A. (2024). Effectiveness, safety, and patient satisfaction of carboxytherapy as an adjunctive treatment for periorbital hyperpigmentation. *Skin research and technology : official journal of International Society for Biotechnology and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 30(3), e13651. <https://doi.org/10.1111/srt.13651>
19. Rivers, R. J., & Meininger, C. J. (2023). The Tissue Response to Hypoxia: How Therapeutic Carbon Dioxide Moves the Response toward Homeostasis and Away from Instability. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5181. <https://doi.org/10.3390/ijms24065181>
20. Ratano, S., Jovanovic, B., & Ouabo, E. C. (2023). Effects of the Percutaneous Carbon Dioxide Therapy on Post-surgical and Post-traumatic Hematoma, Edema and Pain. *Journal of orthopaedic case reports*, 13(12), 11–17. <https://doi.org/10.13107/jocr.2023.v13.i12.4058>
21. Stolecka-Warzecha, A., Chmielewski, Ł., Deda, A., Smich, A., Lebiedowska, A., & Wilczyński, S. (2022). The Influence of Carboxytherapy on Scar Reduction. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 15, 2855–2872. <https://doi.org/10.2147/CCID.S389380>
22. (2001). Preclinical studies of medicinal products: method, recommendations; 15th ed. K. : Avicenna Publishing House

The article has been sent to the editors 13.05.2024

EXPERIMENTAL RESEARCH OF THE PHARMACOLOGICAL EFFECT OF CARBON DIOXIDE IN THE CORRECTION OF INFLAMMATION

V. V. Shtroblia ¹, R. V. Lutsenko ²

¹ Uzhhorod National University. Ukraine

² Poltava State Medical University. Ukraine

✉ Viktor Shtroblia, MD: viktor.shtroblia@uzhnu.edu.ua

✉ Ruslan Lutsenko, MD, Prof.: farmaluru@gmail.com

УДК 616.72-002.77-085:615.275.035.06](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024254-60>

Септичні ускладнення після застосування глюкокортикоїдів (результати клініко-лабораторних і патоморфологічних досліджень)

М. П. Грицай, В. В. Григоровський, В. М. Цокало, В. І. Сабадош, Т. А. Кузуб

ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», Київ

In numerous articles, monographs, and textbooks, the aspects of local application of glucocorticoid injections at the current stage of development of rheumatology are considered from the point of view of expediency, effectiveness, and safety. Factors affecting the effectiveness of this method are analyzed. Periarticular and/or intra-articular injections of corticosteroids are included in various recommendations and protocols for the treatment of arthrosis and rheumatic joint lesions available today. Objective. Determination of pathomorphological, clinical and laboratory manifestations of the infectious process after local administration of glucocorticoid drugs. Methods. Clinical, anamnestic, laboratory, bacteriological and pathomorphological data of 34 patients with infectious complications were analyzed. Results. The administration of long-acting drugs was most often used: DIPROSPAN — 13 (38.2 %) cases; KENALOG — 5 (14.7 %); DEPOS — 3 (8.8 %); FLOSTERON — 2 (5.9 %); a short-acting drug (methylprednisolone acetate (METYPRED), hydrocortisone acetate) was used in 11 (32.4 %) cases. At the time of hospitalization in the clinic, the infectious process was in 8 (23.5 %) patients in the acute stage, 10 (29.4 %) in the subacute stage, and in another 16 (47.1 %) in the chronic stage, 13 (38.2 %) of which are in the active fistula phase. Conclusions. Pathomorphological manifestations and signs of a purulent-necrotic and purulent-inflammatory infectious process (infectious complications) after local administration of glucocorticoid drugs accompany and are closely statistically significantly interrelated with typical clinical and laboratory manifestations (leukocytosis with a «shift of the leukocyte formula to the left», an increase in ESR and level CRP) and etiology («bacteriology») of the infectious process. Keywords. Glucocorticosteroids, septic arthritis, injections glucocorticoids, diagnosis, osteoarthritis.

У численних публікаціях наведено аспекти локального застосування ін'єкцій глюкокортикоїдів на сучасному етапі розвитку ревматології з позиції доцільності, ефективності та безпеки. Аналізуються чинники, які впливають на ефективність цього методу. Періартикулярні та/або внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів входять у різні наявні на сьогодні рекомендації та протоколи з лікування артрозу і ревматичних уражень суглобів. Мета. Визначити патоморфологічні та клініко-лабораторні прояви під час інфекційного процесу після локального введення глюкокортикоїдних препаратів. Методи. Проаналізовано клінічні, анамнестичні, клініко-лабораторні, бактеріологічні та патоморфологічні показники 34 пацієнтів із інфекційними ускладненнями. Результати. Найбільш часто застосовувалось введення препаратів тривалої дії: DIPROSPAN — 13 (38,2 %) випадків, KENALOG — 5 (14,7 %), DEPOS — 3 (8,8 %), FLOSTERON — 2 (5,9 %); короткодіючий препарат (метилпреднізолону ацетат (METYPRED) і гідрокортизону ацетат) застосовувався в 11 (32,4 %) випадках. На момент госпіталізації в клініку інфекційний процес був у 8 (23,5 %) пацієнтів у гострій стадії, 10 (29,4 %) — підгострій та ще у 16 (47,1 %) — хронічній стадії, 13 (38,2 %) з яких в активній норицевій фазі. Висновки. Патоморфологічні прояви й ознаки гнійно-запального інфекційного процесу як ускладнення після локального введення глюкокортикоїдних препаратів супроводжуються та тісно статистично значимо взаємопов'язані з типовими клініко-лабораторними проявами (лейкоцитоз із «зсувом лейкоцитарної формули вліво», підвищення швидкості осідання еритроцитів і рівня С-РБ) й етіологією («бактеріологією») інфекційного процесу.

Ключові слова. Глюкокортикостероїди, септичний артрит, ін'єкції глюкокортикоїдів, колінний суглоб, діагностика, остеоартрит

Вступ

У численних статтях, монографіях, підручниках розглядаються аспекти застосування зокрема, внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикостероїдів (ГК) або взагалі їхнє локальне використання на сучасному етапі розвитку ревматології з позиції доцільності, ефективності та безпеки; аналізуються чинники, які впливають на ефективність цього методу [1, 2]. Наявні відомості з літературних джерел [3, 4] демонструють, що повна відсутність ознак і симптомів запалення після внутрішньосуглобового введення ГК зберігалась навіть через 6 міс. після ін'єкції у 67–82 % пацієнтів. Такі публікації «надихають» лікарів-практиків, а результати опитувань ревматологів указують на широку розповсюдженість локальної ін'єкційної терапії глюкокортикоїдами: методикою володіють понад 90 % з них, а 22 % опитаних виконували більше 50 ін'єкцій на рік [5]. Водночас, «рутинним» вважається повторне багаторазове внутрішньосуглобове введення — максимальна кількість може становити до 10 в одного пацієнта. Найбільше число внутрішньосуглобових ін'єкцій виконується, звичай, у колінні суглоби, далі за частотою — надп'яtkово-гомiлковий і променевоzap'яtkовий та введення в слизові сумки різної локалізації. Нерідко проводяться параартикулярні «блокади» та «блокади» ділянок ентезисів (за епiкондилитів, різноманітних синдромів у спортсменів і навіть гострих спортивних травм і нервово-компресійних синдромів) [6–10].

Периартикулярні та/або внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів входять у різні наявні на сьогодні рекомендації та протоколи для лікування артрозу і ревматичних уражень суглобів за вираженого локального запалення і болю. У хворих на хронічні ревматичні захворювання здебільшого віддається перевага використанню ГК тривалої дії. У разі помірно вираженого місцевого запального процесу повинен застосовуватись препарат середньої тривалості дії — метилпреднізолону ацетат [11–13]. За помірно і слабо виражених артритів, вторинних синовітів, бурситів і навколосуглобових процесів обирають короткодіючий препарат — гідрокортизону ацетат.

Характерний для групи запальних і дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухової системи хронічний запальний процес супроводжується розвитком локальних трофічних порушень структурно-функціонального стану тканин і низки системних порушень в організмі загалом

(метаболических, імунологічних), які обумовлюють наявність резистентності до лікування, рівень побічних реакцій та ускладнень. Ця «глобальність негативних змін» диктує необхідність проведення комплексної терапії, яка включає патогенетичні та симптоматичні засоби, а також немедикаментозні методи корекції й впливу.

Частота ускладнень локальної глюкокортикоїдної терапії обернено пропорційна ступеню їхньої тяжкості. Так, найбільш частою ситуацією є розвиток мікрокристалічного запалення в місці введення, який проявляється несподіваним посиленням болю в першу добу після ін'єкції. Така реакція зустрічається під час застосування масивних доз препаратів і, здебільшого, проходить самостійно через 24–36 годин.

Мета: визначити клініко-лабораторні та патоморфологічні прояви під час інфекційного процесу після локального введення глюкокортикоїдних препаратів.

Матеріал і методи

Матеріали дослідження розглянуто та схвалено на засідання комісії з біоетики ДУ «ІТО НАМН України» (протокол № 3 від 23.05.2024 р.).

Проаналізовано клінічні, анамнестичні, клініко-лабораторні, бактеріологічні та патоморфологічні показники 34 пацієнтів із інфекційними ускладненнями в окремих ділянках кінцівок і тулуба, які розвинулися після локального введення глюкокортикоїдних препаратів, що застосовувались для лікування ревматологічних та/або дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів і параартикулярних тканин. Зауважимо, що 19 (55,9 %) пацієнтів були жіночої та 15 (44,1 %) чоловічої статі, віком від 24 до 75 років (середній показник $(54,8 \pm 14,9)$ року).

Для встановлення особливостей та частоти окремих проявів інфекції, визначення значимості зв'язків між отриманими показниками, проведено аналіз клінічних, лабораторних (мікробіологічних, гістоморфологічних, загально-клінічних досліджень) та інших параклінічних (анамнестичних) даних.

Під час аналізу оцінювали та визначали інтегральні висновки мікробіолога та патолога, де містилась інформація стосовно виду мікроорганізмів, форми вогнищ остеомієліту чи гнійного запалення в тканинах суглоба, параартикулярних тканинах, м'яких тканинах кінцівок (м'язи, зв'язки, сухожилковий апарат, підшкірна клітковина, шкіра), видів і морфологічних особливостей

запалення в тканинах осередку й ураження кісткової тканини за остеомієліту.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася з використанням аналізу частотних і зведених таблиць, таблиць спряженості та методів описової статистики і візуального оцінювання варіативності даних у групах.

Результати

Взаємозв'язки клініко-лабораторних і патоморфологічних ознак патологічного процесу, дистрофія в тканинах

Аналіз анамнестичних значень дав змогу з'ясувати інформацію щодо локальних внутрішньосуглобових і параартикулярних введень глюкокортикоїдних препаратів. Найчастіше застосовувалися препарати тривалої дії: DIPROSPAN — 13 (38,2 %) випадків, KENALOG — 5 (14,7 %), DEPOS — 3 (8,8 %), FLOSTERON — 2 (5,9 %); короткодійний препарат (метилпреднізолону ацетат (METYPRED) та гідрокортизону ацетат) використовували в 11 (32,4 %) випадках. У 12 випадках введення було одноразовим, дворазово — у п'яти пацієнтів, трикратно та «більше двох разів» — в 7-ми осіб. По одному випадку — були введення по шість, сім, тринадцять та двадцять разів. У двох пацієнтів було по 5 введень і ще у двох — по 10.

Інфекційні ускладнення розвинулись під час лікування ревматологічних та/або дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів (колінного — 15, плечового — 9, надп'яtkово-гомiлкового — 3, кульшового — 2) і дегенеративно-дистрофічних уражень параартикулярних тканин (чотири введення в ділянку ахілового сухожилка та по одному в ліктьову і препателлярну бурсу).

На практиці інфекція в тканинах після внутрішньосуглобового та параартикулярного введення ГК мала клінічні прояви у вигляді септичного артрити (синовіїту) — 26 (76,5 %), із них септичного деструктивного артрити — 12 (35,3 %); остеомієліту — 7 (20,6 %); некротизуючого фасціїту, абсцесу і/або флегмони тканин — 3 (8,8 %); септичного бурсити — 3 (8,8 %), які належать до серйозних несприятливих реакцій (ускладнень).

Основне захворювання, із 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 і дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів і параартикулярних тканин). На момент госпіталізації в клініку інфекційний процес вияв-

лено в 8 (23,5 %) пацієнтів у гострій стадії, 10 (29,4 %) — підгострій та ще у 16 (47,1 %) — хронічній, 13 (38,2 %) з яких — активна норицева фаза.

У 29 (85,3 %) осіб визначено середньої тяжкості та важку субкомпенсовану супутню патологію: 8 (23,5 %) випадків — цукровий діабет (що є відносним протипоказанням для застосування ГК); 13 (38,2 %) — захворювання серцево-судинної системи (як то ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба II та навіть III ст., ознаки серцевої недостатності I та II ступеня); 6 (17,6 %) — виразкову хворобу шлунка та 12-палої кишки; 12 пацієнтів (35,3 %) — гематологічну чи дихальну, сечостатевої систем патологію; 2 (5,9 %) — онкологічні захворювання. Зазвичай коморбідні стани мали характер комбiнування та поєднань.

Етіологічним чинником (збудником) інфекційного ускладнення вважали патогени, які виділялися в разі бактеріологічного дослідження тканин, отриманих інтраопераційно, під час сануючого хірургічного втручання. Майже у всіх випадках (окрім одного) виділялися монокультури. Переважно виявлявся золотистий стафілокок (*S. aureus* — 19 (55,9 %)). Його превалювання в етіології підтверджується серологічними дослідженнями сироваток крові хворих у динаміці захворювання. Інші збудники *S. haemolyticus*, *Enterobacter spp.*, *Moraxella osloensis*, *Eubacterium*, *E. faecalis*, *S. epidermidis* зустрічалися по одному випадку. Поєднання інфекції (*S. haemolyticus* та *Enterobacter spp.*) зафіксовано в одному випадку (2,7 %). У 2 пацієнтів виділено резистентні штамми: *S. aureus* (MRSA) та *S. epidermidis* (MRSE). У 10 хворих під час бактеріологічного дослідження операційного матеріалу збудників виділити не вдалось, але «позитивні» результати були отримані в результаті дослідження виділень із нориці в доопераційному періоді у 9 з них.

Основними клініко-лабораторними показниками, загальноновизнаними, як критерії та параметри вираженості запального (інфекційного) процесу, вважали такі: лейкоцитоз, підвищення рівнів ШОЕ та С-РБ. Оскільки інфекційне ускладнення мало характер переважно підгострого та хронічного в 26 (76,5 %) пацієнтів, то кількість випадків зі значним лейкоцитозом невелика, а середній показник був $(7,9 \pm 2,9) \times 10^9/\text{л}$. Водночас значно підвищувався в більшості хворих (вище норми у 28 (82,4 %)) рівень ШОЕ, середній показник $(40,3 \pm 22,8)$ мм/год. Нажаль, застосування напівкількісних методик визначення в попередні роки та документування ступеня підвищення

рівня С-РБ (1, 2, 3 або 4 «плюси») не дозволило відслідкувати справжньої картини змін цього показника за різних клінічних проявів: 18 (52,9 %) осіб мали показник 4 «плюси» — виражене підвищення; 5 (14,7 %) — 3; 4 (11,8 %) — 2 «плюси».

Із часом, у разі тривалого перебігу та хронізації інфекції, відмічалось, здебільшого в пацієнтів жіночої статі (статистично значима залежність від статі), зниження показників «червоної крові»: кількості еритроцитів — середнє значення $(3,98 \pm 0,68) \times 10^{12}/л$ та рівня гемоглобіну — середній показник $(116,5 \pm 23,7)$ г/л.

У протоколах (заключеннях) патоморфологічного дослідження біопсійного матеріалу, що вилучався під час сануючих хірургічних втручань на кістках, суглобах і м'яких тканинах і направлявся до лабораторії патоморфології, найчастішим діагнозом патолога був «остеоартрит» — 22 (64,7 %) пацієнта. За такої умови один із випадків — специфічний туберкульозний остеоартрит, тобто глюкокортикоїдний препарат DIPROSPAN застосовувався (дворазове введення в ліктьовий суглоб) у пацієнта для внутрішньосуглобового введення за наявності не просто інфекційного процесу в суглобі, а хронічного кістково-суглобового туберкульозу. По 3 випадки (по 8,8 %) патоморфологічний діагноз «артрит, синовіт» і «хронічний остеомієліт», по 2 (по 5,9 %) — «бурсит» і «флегмона тканин», по 1 (по 2,9 %) — «тендініт» і «дерматит».

У разі інфекційно-запального процесу в кістковій тканині (за «остеоартриту» та «остеомієліту») 17-ти (50,0 %) біоптатів зазначено про деструктивну форму, а в одному — про фіброзуючу.

Інфекційно-запальний процес мав характер «фібринозно-гнійного» в 22 (64,7 %) випадках, «продуктивного» — 5 (14,7 %) та «фібринозно-гнійного» — 2 (5,9 %) пацієнтів. У решті епізодів по одному були: «гнійне», «дифузне гнійне», «гнійне і продуктивне», «специфічне гранулематозне». У матеріалі досліджуваних тканин зазначено про наявність: «фібринозно-геморагічного» ексудату (1), 2 особи — «продуктивний компонент», 3 — «організація». У жодному з наявних результатів ми не зустріли гнійно-геморагічного ексудату, серозного, серозно-фібринозного або продуктивно-інфільтративного запалення.

«Висока активність» патологічного процесу в тканинах відзначена в 13 (38,2 %) біоптатах, «низька активність» — 2 (5,9 %). Також у 2 випадках візуалізовано «мікроабсцеси». «Остеонекрози» (7 — 20,6 %) виявлено за деструктивної форми остеоартриту або остеомієліту: у 4 пацієнтів

«обширні» та по одному «множинні інтерстиційні» і «повні секвестри», ще в додаткових двох спостереженнях — «мікросеквестри». Остеоартрит у 6 (17,6 %) випадках супроводжувався деструкцією суглобового хряща, у 2 (5,9 %) — його некрозом, а тендініт обширними тендонекрозами.

«Артрит у фазі синовіту» і «флегмона м'яких тканин» супроводжувалися «високоактивним» фібринозно-гнійним та/або фібринозним запаленням, «бурсит» і «тендініт» — неактивним фібринозно-гнійним та/або продуктивним, «дерматит» — неактивним дифузним гнійним процесом. «Остеоартрит» і «остеомієліт» проявлялися різної активності, переважно фібринозно-гнійним запаленням, водночас низька активність поєднувалась із продуктивним запаленням, а висока — із фібринозно-гнійним, хоча ці відмінності і були не статистично значущими.

Вище описані взаємозв'язки «патоморфологічного діагнозу» із «характером запалення» були статистично значущими (критерій χ^2 : 77,58; $p = 0,001$). Такими ж були і взаємозв'язки «характеру запалення» з формою патологічного процесу (критерій χ^2 : 8,47; $p = 0,037$):

- 1) продуктивне запалення ↔ фіброзуюча форма;
- 2) фібринозно-гнійне та/або гнійне запалення ↔ деструктивна форма.

«Низька активність» продуктивного патологічного процесу в разі остеоартриту формально мала статистично значущий зв'язок (критерій χ^2 : 15,0; $p = 0,005$) із двома випадками інфекційного ускладнення внутрішньосуглобового введення в плечовий суглоб препарату KENALOG. Наслідки використання цього ж засобу ще в 3 випадках (два колінних і плечовий суглоби) також не супроводжувались «активністю» процесу за фібринозно-гнійного запалення. Але невелика кількість випадків у дослідженні не дозволяє з впевненістю вказувати на клінічну значимість таких фактів.

Більш вагомими та біологічно обґрунтованими, статистично значущими (критерій χ^2 : 9,92; $p = 0,019$) є взаємозв'язки «активності» патологічного процесу та значеннями «напівкількісного» визначення рівня С-РБ.

Деструктивна форма остеоартриту чи остеомієліту супроводжувалась більш значними підвищеннями рівня ШОЕ (критерій Student's $t = 2,927$; $p = 0,006$) та рівня С-РБ (критерій χ^2 : 11,54; $p = 0,021$), наближенням до верхніх меж норми рівня лейкоцитів із «зсувом лейкоцитарної формули вліво» (критерій Student's $t = 2,298$; $p = 0,029$), зниженням рівня гемоглобіну (критерій Student's

$t = 2,493$; $p = 0,018$) та кількості еритроцитів крові (критерій Student's $t = 2,260$; $p = 0,031$).

«Висока активність» патологічного процесу провокувала виражене підвищення рівня ШОЕ (критерій Student's $t = 4,269$; $p < 0,001$).

Випадки фібринозно-гнійного запалення в біоптатах призводили до порушення в результатах дослідження «коагулограма», а саме підвищення рівня фібриногену плазми крові (критерій Student's $t = 3,096$; $p = 0,004$).

Етіологія інфекційного процесу також знаходилась у статистично значимому зв'язку з результатами патоморфологічних досліджень. Разом із тим, в усіх випадках, коли патоген було ідентифіковано в «операційному матеріалі», патоморфологічно визначалась наявність фібринозно-гнійного або гнійного запалення (критерій $\chi^2 : 11,54$; $p < 0,001$), а переважна більшість епізодів, коли під час бактеріологічного дослідження «операційного матеріалу» збудників виділить не вдалось, патоморфологічно супроводжувалась наявністю продуктивного запалення.

Обговорення

Серйозні несприятливі реакції, такі як: септичний артрит, розриви сухожилка, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк після локального введення ГК, за літературними джерелами, виникають досить рідко. На жаль, ускладнення внутрішньосуглобовою інфекцією може призводити навіть до важкого сепсису. Іншим серйозним ускладненням і важким варіантом цієї проблеми, яку описано в літературі, є утворення абсцесу і/або флегмони після внутрішньом'язової ін'єкції та некротизуючого фасціїту, порушення трофіки.

Порушення трофіки тканин кінцівки, зміни їхньої структури і функції — «інфекційна дистрофія» кістки, м'язів, сухожилків, шкіри — комплекс патологічних дисциркуляторних, ішемічно-некротичних, дистрофічних, атрофічних, ексудативних і продуктивних запальних, репаративних і регенераторних змін, які поєднуються в різних співвідношеннях проявів і створюють складну картину комплексного враження, спостерігались у різних ступенях тяжкості у всіх пацієнтів. Патоморфологічним підтвердженням цього виступають прояви, які наведені нижче:

- 17 (50 %) пацієнтів із деструкцією кісткової тканини (із них 5 (14,7 %) — у поєднанні з остеонекрозами, 3 — із некрозами суглобового хряща, 2 — з мікросеквестрами);

- один випадок обширного остеонекрозу за фібринозно-гнійного високоактивного запалення

тканин суглобових відділів стегнової та великогомілкової кісток (остеоартрит колінного суглоба);

- 3 хворих (8,8 %) із дегенеративно-дистрофічними змінами суглобового хряща плечового і колінного суглобів без остео- та хондронекрозу;

- один випадок обширного тендонекрозу ахілового сухожилка;

- два — посилене фіброзування дерми, ділятка судин дерми, виражена осередкова та дифузна запальна інфільтрація мононуклеарами, макрофагами та плазмоцитами.

І це прояви лише найбільш значних ступенів тяжкості, які становлять 70,6 % усіх спостережень. Середні, а тим більше низькі, можна навіть не перераховувати.

Проявом трофічних порушень у кістках за остеоартриту чи остеомиєліту можна вважати значне фіброзування капсули запально-деструктивного осередку, яке призводить до редукції мікроциркуляторного русла тканин капсули, інтерстиційних остеонекрозів, а також — фібронекрозів тканин капсули. У параосальних м'яких тканинах відбувається прогресивне фіброзування з редукцією мікроциркуляторного русла, а також запально-некротичні васкуліти, які спричинюють великі інтерстиційні й осередкові фібронекрози, фіброзування дерми із атрофією епідермісу та придатків шкіри, редукцією мікроциркуляторного русла дерми, осередковими фібронекрозами, іноді персистування ділянок грануляційної тканини з хронічним продуктивним запаленням.

Дистрофічні процеси в тканинах у багатьох пацієнтів уже були наявними на момент виникнення інфекційного ускладнення після локального введення глюкокортикоїдів (останні часто застосовувались за дегенеративної та хронічної запальної патології суглобів і параартикулярних тканин). Але ці порушення значно посилились і прогресували «перший раз» після безпосередньої локальної дії ГК, «другий» — після виникнення та розвитку інфекційного процесу. З іншого боку, прогресування порушення трофіки після локального застосування глюкокортикоїдів «сприяло» зниженню опору тканин до інфекції та збільшенню вірогідності виникнення інфекційного процесу на фоні негативного впливу ГК. Ще більш сумним є багаторазово нами підтверджений факт того, що глюкокортикоїди вводились за вже наявного латентного інфекційного процесу в дегенеративно-дистрофічно змінених тканинах (параартикулярні м'які тканини, синовіальні бурси, сухожилки та їхні ентезиси, суглоби), а тро-

фічні порушення прогресували під впливом обох чинників: і негативної атрофічної дії ГК, і дистрофічного впливу інфекції.

Висновки

Патоморфологічні прояви гнійно-некротичного та гнійно-запального інфекційного процесу, як ускладнення після локального (особливо внутрішньосуглобового) введення глюкокортикоїдних препаратів у більшості пацієнтів спостереження можуть бути охарактеризовані, як остеоартрит (остеомієліт епіметафізарного суглобового відділу кістки), деструктивна форма фібринозно-гнійного характеру високоактивного запалення за вираженого ступеня тяжкості трофічними порушеннями в тканинах (обширні остеонекрози та/або хондронекрози), що супроводжують та тісно статистично значимо взаємопов'язані з:

– типовими клініко-лабораторними проявами (лейкоцитоз із «зсувом лейкоцитарної формули вліво», підвищення ШОЕ та рівня С-РБ, у подальшому — зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів крові, порушення її реології) таких нозологій, як абсцес і/або флегмона параартикулярних м'яких тканин, некротизуючий фасциїт чи лігаментит, септичний бурсит, септичний артрит-синовіїт, септичний деструктивний артрит, остеомиєліт суглобових відділів кісток;

– етіологією («бактеріологією») інфекційного ускладнення — у вигляді активного «руйнування» і «дистрофії» інфікованих тканин із наявністю верифікованих мікроорганізмів-патогенів, на противагу «продуктивному характеру» патогістології, коли під час бактеріологічного дослідження патогени не визначались.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

- Donell, S. (2020). Why do we not prescribe steroids in acute native septic arthritis? *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 28(5), 1343-1345. doi:10.1007/s00167-020-05978-7
- Chan, B. Y., Crawford, A. M., Kobes, P. H., Allen, H., Leake, R. L., Hanrahan, C. J., & Mills, M. K. (2020). Septic arthritis: An evidence-based review of diagnosis and image-guided aspiration. *American Journal of Roentgenology*, 215(3), 568-581. doi:10.2214/ajr.20.22773
- Ross, K. M., Mehr, J. S., Carothers, B. L., Greeley, R. D., Benowitz, I., Henry, D., ... Montana, B. E. (2019). Bacterial septic arthritis infections associated with intra-articular injection practices for osteoarthritis knee pain — New Jersey, 2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 40(9), 1013-1018. doi:10.1017/ice.2019.168
- Mohamed, M., Patel, S., Plavnik, K., Liu, E., Casey, K., & Hossain, M. A. (2019). Retrospective analysis of septic arthritis caused by intra-articular Viscosupplementation and steroid injections in a single outpatient center. *Journal of Clinical Medicine Research*, 11(7), 480-483. doi:10.14740/jocmr3838
- Beukelman, T., Guevara, J. P., Albert, D. A., Sherry, D. D., & Burnham, J. M. (2008). Usage of intra-articular corticosteroid injections for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a survey of pediatric rheumatologists in the United States and Canada. *Clin Exp Rheumatol.*, 26(4), 700-703.
- McGarry, J. G., & Daruwalla, Z. J. (2011). The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 19(10), 1649-1654. doi:10.1007/s00167-010-1380-1
- Helito, C. P., Teixeira, P. R., De Oliveira, P. R., De Carvalho, V. C., Pécora, J. R., Camanho, G. L., ... Lima, A. L. (2016). Septic arthritis of the knee: Clinical and laboratory comparison of groups with different etiologies. *Clinics*, 71(12), 715-719. doi:10.6061/clinics/2016(12)07
- Munoz-Gallego, I., Mancheño, M., Pérez-Montarelo, D., Viedma, E., Chaves, F., & Lora-Tamayo, J. (2020). Staphylococcus aureus native arthritis over 10 years. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 50(3), 257-262. doi:10.1016/j.medmal.2020.01.012
- Helito, C. P., Zanon, B. B., De Souza Miyahara, H., Pecora, J. R., Lima, A. L., De Oliveira, P. R., ... Camanho, G. L. (2015). Clinical and epidemiological differences between septic arthritis of the knee and hip caused by oxacillin-sensitive and -resistant S. aureus. *Clinics*, 70(1), 30-33. doi:10.6061/clinics/2015(01)06
- Chung, S. L., Papanikitas, J., Johnstone, D., & McKean, D. (2020). Septic arthritis caused by Candida albicans: Post intra-articular steroid injection in a native joint. *BMJ Case Reports*, 13(8), e233841. doi:10.1136/bcr-2019-233841
- Balato, G., Ascione, T., Iorio, P., De Franco, C., De Matteo, V., D'Addona, A., ... Pellegrino, A. (2019). Knee septic arthritis caused by α -hemolytic streptococcus in a patient with a recent history of knee arthroscopy: A case report. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). doi:10.1186/s12879-019-4556-4
- Erice, A., Neira, M. I., Vargas-Prada, S., Chiaraviglio, A., Gutiérrez-Guisado, J., & Rodríguez de Oya, R. (2018). Septic arthritis following arthroscopic reconstruction of cruciate ligaments of the knee: Retrospective case review. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed.)*, 36(6), 336-341. doi:10.1016/j.eimce.2018.04.005
- De Franco, C., Artiaco, S., De Matteo, V., Bistolfi, A., Balato, G., Vallefucio, S., ... Rosa, D. (2022). The eradication rate of infection in septic knee arthritis according to the Gachter classification: A systematic review. *Orthopedic Reviews*, 14(5). doi:10.52965/001c.33754

SEPTIC COMPLICATIONS AFTER THE USE OF GLUCOCORTICOIDS (RESULTS OF CLINICAL LABORATORY AND PATHOMORPHOLOGICAL STUDIES)

M. P. Hrytsai, V. V. Hryhorovskyi, V. M. Tsokalo, V. I. Sabadosh, T. A. Kuzub

SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

- ✉ Mykola Hrytsai, MD, DSci, Prof.: mgrytsai02@gmail.com
- ✉ Valerii Hryhorovskyi, MD, DSci, Prof.: val_grigorov@bigmir.net
- ✉ Vasyl Tsokalo, MD, PhD: vasiliyinv@gmail.com
- ✉ Vasyl Sabadosh: sabadoshv@gmail.com
- ✉ Taisiia Kuzub: lab.biohimii@ukr.net

УДК 616.728.3:616.718-007-053.1-073.75-026.16

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024261-68>

Параметри міжвиросткової ямки стегнової кістки у дітей в нормі та за вроджених вад розвитку нижніх кінцівок

Є. Ю. Якушкін, С. О. Хмизов, Р. В. Златнік

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

According to literature sources, radiography can indirectly visualize congenital insufficiency of the cruciate ligaments both in isolated form and in combination with other congenital malformations of the lower extremities. Objective. To study the parameters of the intercondylar fossa of the femur in children of different age groups with stable/unstable knee joints due to congenital malformations of the lower limbs using instrumental imaging methods. Methods. A prospective diagnostic study was conducted of 359 knee joints of 217 children who were treated at the pediatric orthopedics clinic from 2019 to 2022 and with a retrospective control group (2010–2021). limbs, as well as with congenital malformations of the lower limbs. X-ray examinations were performed on the OPERA T90cex X-ray and fluoroscopic system. Results. 217 patients took part in the study, including 105 patients without knee joint pathology and 112 with congenital malformations of the lower limbs. Comparison of the accuracy of radiological diagnostic indicators was performed using the Student's t-test with the results of computer and magnetic resonance imaging studies, which showed the absence of a statistically significant difference in the results research. A diagnostic study was also conducted to find the regularity of the development of the knee joints and to identify the parameters of the radiological norm of the development of the intercondylar fossa of the femur in children of different age categories. Conclusions. Using the results of instrumental studies, the parameters of the intercondylar fossa of the femur in children of different age categories with stable and unstable knee joints due to congenital malformations of the lower limbs were investigated. The results of the study should be taken into account for the diagnosis of congenital defects of the knee joint. Keywords. Knee joint, congenital defects of the lower limb, radiography, instability of the knee joint.

Згідно з літературними джерелами, рентгенографія може опосередковано візуалізувати вроджену недостатність схрещених зв'язок як в ізольованій формі, так і в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку нижніх кінцівок. Мета. Вивчити параметри міжвиросткової ямки стегнової кістки в дітей різної вікової категорії зі стабільними/нестабільними колінними суглобами за вроджених вад розвитку нижніх кінцівок за допомогою інструментальних методів візуалізації. Методи. Проведено проспективне діагностичне дослідження 359 колінних суглобів 217 дітей, які проходили лікування в клініці дитячої ортопедії з 2019 по 2022 рік, із ретроспективною контрольною групою (2010–2021 рр). У дослідженні взяли участь діти віком від 2 до 18 років, як без патології нижніх кінцівок, так і з уродженими вадами розвитку цієї локалізації. Діагностування виконували на рентгенографічній і флюороскопічній системі OPERA T90cex. Результати. У дослідженні прийняли участь 217 пацієнтів, з них 105 пацієнтів без патології колінних суглобів та 112 із уродженими вадами розвитку нижніх кінцівок. Порівняння точності показників рентгенологічної діагностики виконано за допомогою t-критерію Стьюдента з результатами комп'ютерних і магнітно-резонансних томографічних досліджень, які показали відсутність статистично значущої різниці в результатах дослідження. Також проведено діагностичний аналіз для знаходження закономірності розвитку колінних суглобів і виявлення параметрів рентгенологічної норми розвитку міжвиросткової ямки стегнової кістки у дітей різних вікових категорій. Висновки. Використовуючи результати інструментальних досліджень було виявлено параметри міжвиросткової ямки стегнової кістки в дітей різної вікової категорії зі стабільними та нестабільними колінними суглобами за вроджених вад розвитку нижніх кінцівок. Результати дослідження доцільно враховувати для діагностики вроджених вад колінних суглобів.

Ключові слова. Колінний суглоб, уроджені вади нижньої кінцівки, рентгенометрія, нестабільність колінного суглоба

Вступ

Згідно з літературою рентгенографія може опосередковано візуалізувати вроджену недостатність схрещених зв'язок, яка зустрічається 0,017 на 1 000 новонароджених і проявляється як в ізольованій формі, так і в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку нижніх кінцівок (ВВРНК) (фібулярна гемімелія, вроджене вкорочене стегно й ін.) [1, 2]. Використання рентгенографії може бути корисним для диференційної діагностики нестабільності колінного суглоба (НКС) після травм, а також для вибору подальшої тактики під час планування лікування та корекції ВВРНК у дітей. D. Paley зі співавт. [3] зазначили, що у пацієнтів із такими вадами потрібно враховувати довготривалість, етапність лікування та те, що на початку лікування клінічно та симптоматично НКС через дефіцит схрещених зв'язок може на себе не звертати уваги, а виявитися вже під час корекції деформації кінцівки за рахунок дестабілізації компенсаторних механізмів і збільшення навантаження на кінцівку [4, 5].

Одним із науковців, що все ж таки приділив цьому увагу, був Н. М. Manner зі співавт. [6], які у своєму дослідженні довели прямий зв'язок між зміною форми міжвиросткової ямки стегнової кістки (МЯСК) та дефіцитом схрещених зв'язок використовуючи рентгенографію й артроскопічний контроль. J. L. Walker зі співавт. [7] досліджуючи НКС за фібулярної гемімелії виявили закономірність у недорозвиненні міжвиросткового підвищення великогомілкової кістки в разі дефіциту схрещених зв'язок. Згадані роботи мають наукову значимість, але водночас мале практичне використання, через те, що рентгенологічні параметри досліджувались у дітей із завершеним або майже завершеним ростом. Зазвичай у літературі не вказано параметри вікової норми для дітей різних вікових категорій, які можна було б використовувати в клінічній практиці для диференційної діагностики НКС після травм або під час планування лікування дітей з ВВРНК.

Мета: вивчити параметри міжвиросткової ямки стегнової кістки в дітей різної вікової категорії зі здоровими (стабільними) та нестабільними колінними суглобами за вроджених вад розвитку нижніх кінцівок за допомогою інструментальних методів візуалізації.

Матеріал і методи

На базі ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», після схвалення комітету з біоетики (протокол № 17 від 26.11.2019 р.) про-

ведено проспективне діагностичне дослідження 359 колінних суглобів 217 дітей, які проходили лікування в клініці дитячої ортопедії з 2019 по 2022 рік, та з ретроспективною контрольною групою (2010–2021 рр.).

У дослідженні взяли участь діти віком від 2 до 18 років, як без патології нижніх кінцівок, так і з ВВРНК. Усі пацієнти (або їхні представники) дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дітей розділили на дві когорти. До першої включили осіб від 2 до 18 років, які знаходились на діагностиці або лікуванні в установі на момент дослідження. Пацієнтів із цієї когорти розділили на дві групи. Першу склали хворі без патології нижніх кінцівок, другу — діти з ВВРНК. Ці групи розділили на 6 підгруп за віком (вікову градацію вибрали за Садоф'євою [8]), де I група складалася з пацієнтів від 2 до 3 років, II — 3,5–5, III — 6–7, IV — 8–11, V — 12–14 років, VI — 15–18. Їм виконувалося клінічне дослідження на стабільність КС (тест Лахмана та висувної шухляди) та подальшу рентгенографію в проєкції тонеля. Хворих розташовували за методикою Холмблада [9], яка не приводить до проєкційних спотворень (рис. 1).

До другої когорти віднесли пацієнтів від 2 до 18 років, які проходили лікування у відділенні з 2010 по 2021 рр., і в історії яких збереглися комп'ютерні томографічні (КТ) або магнітно-резонансні томографічні (МРТ) дослідження колінних суглобів. Розділення на групи та підгрупи проводили аналогічно першій когорті. На початку дослідження планувалося використовувати для вимірювання параметрів МЯСК за методикою запропонованою Manner зі співавт. [6, 10], яка визначала висоту ямки від суглобової щілини до вершини купола та ширину ямки й дистального відділу стегна паралельно суглобовій щілині на рівні підколінної борозни. Під час проведення аналізу результатів рентгенологічних досліджень ми зіткнулися з проблемою, яка полягала в тому, що у дітей молодше 10 років підколінна борозна не візуалізувалася. Для стандартизації всіх вікових груп ми змінили методику розрахунку, в якій висоту вимірювали як вказано вище, а ширину дистального відділу стегнової кістки та МЯСК на рівні суглобової щілини, водночас, за необхідності, продовжували лінію ямки по внутрішній поверхні латерального виростку.

Для порівняння та виведення параметрів норми було введено показники параметрів, тобто співвідношення ширини МЯСК до ширини виростків стегнової кістки (індекс А), співвідношення ширини виростків на ширину МЯСК (індекс В), співвідношення ширини на висоту МЯСК (індекс С) (рис. 2).



Рис. 1. Виконання рентгенографії в проекції тунеля (розташування за Холмбладом)

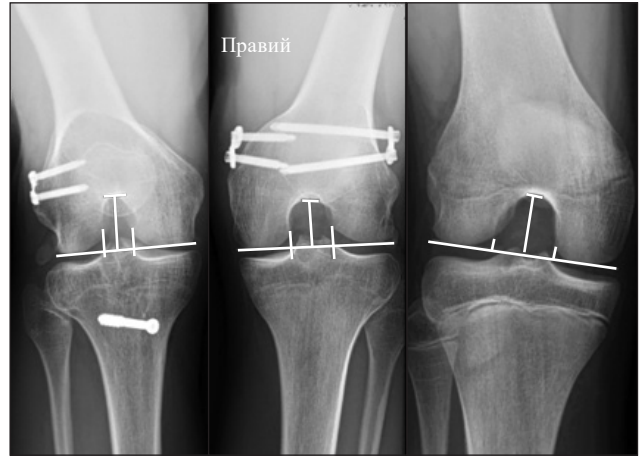


Рис. 2. Схематичне зображення індексів параметрів у дітей із різними патологіями колінного суглоба

Таблиця 1

Розподілення учасників дослідження за віком

Група (роки)	I когорта (без патології КС)		II когорта (із ВВРНК)	
	кількість			
	пацієнтів	КС	пацієнтів	КС
I (2–3)	15	20	11	19
II (3,5–5)	6	11	12	20
III (6–7)	7	13	12	21
IV (8–11)	30	47	31	58
V (12–14)	21	31	18	35
VI (15–18)	26	38	28	46
Усього	105	160	112	199

Таблиця 2

Розподілення пацієнтів різних вікових груп за патологіями колінних суглобів

Група (роки)	I когорта (без патології КС)		II когорта (із ВВРНК)	
	пацієнтів			
	стабільний	нестабільний	стабільний	нестабільний
I (2–3)	10	5	5	5
II (3,5–5)	10	10	1	1
III (6–7)	10	9	2	2
IV (8–11)	20	17	9	9
V (12–14)	14	11	1	1
VI (15–18)	20	20	3	3
Усього	84	72	21	21

Діагностувальний аналіз було виконано на рентгенографічній і флюороскопічній системі OPERA T90сех (General Medical Merate S. p. a., Italy), досвідченим лікарем-рентгенологом. Вимірювання виконано в програмах: Mугian®, RadiAnt® AutoCAD2021®. Розрахунки та графіки — в програмі Excel®.

Для виявлення точності результатів рентгендіагностики проведено порівняння за допомогою t-критерію Стьюдента за результатами КТ і МРТ досліджень.

Результати

У вивченні було задіяно 217 пацієнтів, із них 105 хворих без патології КС та 112 із ВВРНК, розподілення за віковими групами вказано в табл. 1.

Клінічно проаналізовано 90 (180 КС) дітей і проведено рентгенологічне дослідження 90 пацієнтів (177 КС) (табл. 2).

Вивчено результати 84 (119 КС) КТ досліджень, з яких 64 КС без патології та 55 — із

ВВРНК. Із вибірки пацієнтів із вродженими вадами розвитку нижніх кінцівок 6 мали НКС та перенесли хірургічне лікування з цього приводу.

Проаналізовано результати 42 (42 КС) МРТ результатів, з яких 20 КС без вродженої патології та 22 із ВВРНК, серед яких 9 в анамнезі мали НКС і перенесли хірургічне лікування з цього приводу.

Для освітлення числових параметрів і вивчення результатів отриманих індексів у дітей зі стабільними КС за різних видів інструментальних досліджень створено порівняльні графіки, на яких зіставлено індекси А (рис. 3), В (рис. 4), С (рис. 5).

Результати статистичної обробки варіаційного ряду параметрів стабільного КС наведено в табл. 3–6.

Порівняння параметрів отриманих індексів у дітей зі стабільними КС та НКС за ВВРНК наведено в графіках порівняння: А (рис. 6), В (рис. 7), С (рис. 8).