

Ortopeediliste liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioonide patogeneesi, diagnostika ja ravi uurimine

Kaspar Tootsi – TÜ Kliinikumi traumatoloogia ja ortopeedia kliinik, Tartu Ülikooli traumatoloogia ja ortopeedia kliinik

TAUST

Ortopeediline liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioon on suurte liigeste endoproteesimise harv (ca 1%), aga väga raske tüsistus. Kuna järjest rohkem on inimesi, kellel on mõni liiges endoproteesitud, suureneb ka tüsistuste arv ja ravi osatähtsus. Oluline mõju tuleneb ka sellest, et nende infektsioonide kirurgiline ravi on pikaajaline, sisaldades korduvaid operatsioone ja pikka haiglaravi, ning nõuab seetõttu ka rohkem ressursse. Liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioonide ravi edukus varieerub, jäädes keskmiselt 75% kanti, kuid raskematel juhtudel (näiteks resistentsete tekitajate puhul) võib see jääda alla 50%.

Suurimad liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioonidega seotud probleemid on järgmised:

- 1) diagnostika ebatäpsus ja selleks kuluv pikk aeg. Kuldseks standardiks oleva mikrobioloogilise külvi lõpliku vastuse saamiseks kulub kuni 2 nädalat ning selle tundlikkus on ca 85%. Klassikalised bakterite samastamise meetodid on ebausaldusväärsed mitme samaaegse tekitaja tuvastamiseks ning pole teada, kui suur on polümükröobsete infektsioonide osakaal;
- 2) ebaselge patogenees. Periproteesi infektsiooniga patsiendi immuunvastuse tekkimisel on palju selgusetut. Täpsete mehhanismide selgitamine aitab paremini mõista infektsiooni teket ja edasist varieeruvat kulgu

TÜ kliinilise meditsiini instituudi teadusprojektide konkursil sai rahastuse traumatoloogia ja ortopeedia kliiniku projekt

Kliinilise meditsiini instituudi baasfinantseerimise vahenditest rahastatakse igal aastal konkursi korras üht kolm aastat vältavat teadusprojekti mahus 40 000 eurot aastas. Tänavu laekus instituudi teadlastelt konkursile kokku 4 projekti. Projektide hindamisel arvestatakse nende uudsus ja teaduslikku taset, tähtsust instituudi jaoks, projektis osalevate teadlaste taset ja doktorantide haaratust, projekti teostatavust ja taotluse vastavust nõuetele. Sel aastal osutus võitjaks traumatoloogia ja ortopeedia kliiniku projekt „Ortopeediliste periproteesinfektsioonide patogeneesi, diagnostika ja ravi uurimine“, mida Kaspar Tootsi kui üks projekti täitjatest on siin ka tutvustanud.

(krooniline vs. äge infektsioon, biofilmi tekkimine);

- 3) antibiootikumide suhtes resistentsete bakterite suurenev levik. Järjest rohkem tuvastatakse multiresistentseid tekitajaid ning efektiivse ravi puudumise tõttu põhjustab infektsioon patsiendi jäseme kaotuse või halvemal juhul ka surma.

Liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioonide tekkel on oluline roll bakterite võimel tekitada implantaadi pinnale biofilm. Biofilm on mikroorganismidele soodne keskkond elamiseks ning inimese immuunsüsteem ei suuda seda efektiivselt kõrvaldada. Pole teada, miks osal juhtudel tekib ägeda kuluga infektsioon ja teistel loiu kliinilise pildiga aeglaselt progresseeruv krooniline infektsioon. Senised teadmised pärinevad valdavalt loomkatsetest ja viitavad, et krooniline infektsioon tekib puuduliku Th2-tüüpi immuunvastuse tõttu. Mõned bakterid suudavad immuunvastust alla suruda ja seega põhjustavad sagedamini kroonilise kuluga infektsioone. Selline võime on näiteks *Staphylococcus aureus*'el, mis on üks sagedamaid liigeseproteesi ümbruse kudede infektsiooni tekitajaid. Loomakatsetes on leitud, et lisaks Th1- ja Th2-rakkudele on kroonilise põletiku kujunemises oluline tähtsus ka Th17-rakkudel.

Seoses multiresistentsete infektsioonide leviku kasvuga on viimastel aastatel järjest enam suunatud tähelepanu ravile bakteriofaagidega. Bakteriofaagid on laialt levinud viirused, mis paljunevad vaid bakterite sees. Paljunemisprotsessi käigus bakter lüüsub. Bakteriofaagid on äärmiselt spetsiifilised bakterite suhtes, mille tõttu nende mõju inimesele on minimaalne. Bakteriofaagide raviotstarbelise kasutamise teevad ahvatlevaks mitmed asjaolud: suur spetsiifilisus, bakteritsiidne toime, lokaalne paljunemine, biofilmi

lagundav mõju, võime hävitada ka latentseid baktereid ning sünergistlik toime antibiootikumidega.

EESMÄRGID

Projekti esmane eesmärk on parandada ortopeediliste liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioonide diagnostikat. Selleks on plaanis tuvastada polümikroobsete infektsioonide osakaal ja selgitada, kas seda tüüpi infektsioonide ravi on vähem edukas. Kaugem eesmärk on välja töötada PCRi-kit, millega oleks võimalik infektsioonitekitaja oluliselt kiiremini tuvastada. Teiseks eesmärgiks on teha kindlaks Th17-rakkude roll krooniliste liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioonide kujunemisel. Kolmas eesmärk on bakteriofaagide kasutamiseks vajaliku süsteemi ja infrastruktuuri väljatöötamine ning kliiniline rakendamine rasketel, antibiooti-

kumiresistentsete ortopeediliste infektsioonide ravis.

MEETODID

Aastatel 2018–2020 on kogutud 125-lt puusa- ja põlveliigese proteesi ümbruse kudede infektsiooniga patsiendilt endoproteesi sonikatsiooni (biofilm on ultraheli abil lõhustatud) materjal. Sellest materjalist on eraldatud bakterite DNA ning plaanis on selle sekveneerimine, et tuvastada kõik tekitajad. Järgmise sammuna on kavas uurida, kuidas mitme bakteri tekitatud infektsioon mõjutab ravi edukust. Paralleelselt sellega kogutakse kordusoperatsioonidel resetseeritud liigesekapslis operatsioonimaterjali, moodustades selleks 2 uuringurühma: liigeseproteesi ümbruse kudede infektsiooniga rühm ja kontrollrühm (aseptiline kordusoperatsioon). Liigesekapslis osa pannakse parafiinplokkidesse,

et uurida histoloogiliselt põletikuga seotud rakkude aktiivsust, ning teisest osast eraldatakse lümfootsüüdid ning tehakse voolutsütoomeetriliselt kindlaks Th17-rakkude hulk ja aktiivsus koostöös Saksamaa Magdeburgi ülikoolihaigla ortopeedia kliinikuga.

Bakteriofaagide kliiniliseks kasutamiseks on plaanis luua vastav toetav infrastruktuur Tartu Ülikooli ning viia läbi esimesed bakteriofaagide kasutamise kliinilised katsed liigeseproteesi ümbruse kudede infektsioonide ravis. Seda on kavas teha koostöös Gruusia Eliava Instituudiga, kus paikneb suurim bakteriofaagide biopank ning on vastav kompetents.

Projekti juhib dr Katre Maasalu ja peale Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi on kaasatud ka bio- ja siirdemeditsiini ning genoomika instituut.