

На правах рукописи

КОЧИШ

Андрей Александрович

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
В ОБЛАСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.1.8. – травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент **Божкова Светлана Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Мурылев Валерий Юрьевич – доктор медицинских наук профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, профессор.

Павлов Виталий Викторович – доктор медицинских наук, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, научно-исследовательское отделение эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов, начальник.

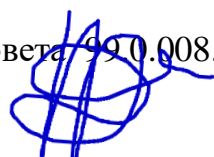
Ведущая организация – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Защита состоится «01» февраля 2022 года в 13.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, Санкт-Петербург, ул. акад. Байкова, дом 8).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России и на сайте <http://dissovet.niito.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 99.0.008.02
кандидат медицинских наук



Денисов А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время эндопротезирование (ЭП) тазобедренного сустава (ТБС) считается эффективным методом лечения целого ряда ортопедических заболеваний и травм, у которого, по сути, нет обоснованных альтернатив (Загородний Н.В., 2013; Миронов С.П. с соавт., 2018; Learmonth I.D. et al., 2007; Vozic K.J. et al., 2015). Поэтому количество таких операций ежегодно возрастает во всех экономически развитых странах. В Российской Федерации число таких вмешательств ежегодно увеличивалось на 7% – 11% на протяжении пяти лет с 2014г. по 2019г. (Шубняков И.И. с соавт., 2019).

Следует отметить, что вместе с ростом количества выполненных операций ЭП ТБС в последние годы закономерно возрастает и общее число осложнений после таких вмешательств. Среди таковых необходимо особо выделить тяжелое инфекционное осложнение в виде перипротезной инфекции (ППИ) в области ТБС, которое является третьей по частоте среди основных причин неудовлетворительных исходов обсуждаемых операций (Adeli V. et al., 2011; Berendt K.R. et al., 2013; Moore A.J. et al., 2015). Общее число случаев ППИ в области ТБС неуклонно возрастает вместе с увеличением количества операций ЭП указанного сустава, так как частота развития обсуждаемого осложнения остается неизменной на протяжении последних лет, несмотря на совершенствование методов его профилактики и лечения. Соответствующие доли варьируют по данным разных авторов от 0,3% до 3% – при первичном ЭП ТБС и от 7% до 15% – после выполнения ревизионных операций (Тихилов Р.М. с соавт., 2013; Павлов В.В. с соавт., 2019; Lichstein P. et al., 2014; Charette R.S. et al., 2018). При этом следует учитывать, что ППИ в области ТБС существенно ухудшает состояние и качество жизни прооперированных пациентов, как правило, приводит к их инвалидности, увеличивает риск развития летального исхода у пожилых пациентов, а ее лечение требует значительных финансовых затрат (Matthews P.C. et al., 2009; Rietbergen L. et al., 2016; Boddapati V. et al., 2018).

Тактика хирургического лечения пациентов с хронической ППИ в области ТБС предполагает выполнение одномоментных или двухэтапных хирургических вмешательств (Клюшин Н.М. с соавт., 2018; Leonard H.A. et al., 2014; Citak M. et

al., 2015; George D.A. et al., 2015; Thakrar R.R. et al., 2019), однако «золотым стандартом» во всем мире считается именно двухэтапная лечебная тактика (Тихилов Р.М. с соавт., 2015; Мурылев В.Ю. с соавт., 2018; Parvizi J. et al., 2012; Vielgut I. et al., 2015; Chalmers B.P. et al., 2018). При этом в ходе первого этапа выполняется удаление установленного эндопротеза, радикальная хирургическая обработка области инфекционного воспаления и установка антимикробного цементного спейсера (АЦС) (Мурылев В.Ю. с соавт., 2013; Ключин Н.М. с соавт., 2014; Лю Бо с соавт., 2014; Hoffmann A.A. et al., 2005; D'Angelo F. et al., 2011; Anagnostakos K. et al., 2017). На втором этапе, проводимом после купирования инфекционного процесса, выполняется ревизионное ЭП пораженного ТБС (Павлов В.В. с соавт., 2017; Lange J. et al., 2016; Burastero G. et al., 2017; Izakovicova P. et al., 2019). Однако доля рецидивов ППИ после ревизионных операций варьирует в достаточно широких пределах и колеблется от 23,2% до 35,9% (Лю Бо с соавт., 2014), что, несомненно, свидетельствует о недостаточной эффективности проводимого лечения и необходимости его дальнейшего совершенствования (Мурылев В.Ю. с соавт., 2019; Berendt K.R. et al., 2013; Choi H.R. et al., 2013).

Степень разработанности темы исследования. В последние годы проводится поиск путей снижения риска рецидивирования ППИ в области ТБС посредством определения конкретных факторов риска и разработки новых способов лечебного воздействия (Павлов В.В. с соавт., 2015; Ключин Н.М. с соавт., 2019; Мясоедов А.А. с соавт., 2020; Pedersen A.B. et al., 2010; Kunutsor S.K. et al., 2016; Kong L. et al., 2017). При этом практически отсутствуют сведения о влиянии локализации и размеров костных дефектов на риск рецидивирования ППИ в области ТБС. Известно также, что двухэтапный метод лечения пациентов с хронической ППИ неизбежно связан со значительной хирургической агрессией, приводящей к существенным потерям костной ткани в области таза и в проксимальном отделе бедренной кости (Мурылев В.Ю. с соавт., 2015; Ключин Н.М. с соавт., 2017; Шубняков И.И. с соавт., 2019; Hoffmann A.A. et al., 1989; Hsieh P.H. et al., 2005). Поэтому целенаправленное изучение этого вопроса и разработка соответствующих рекомендаций представляются весьма актуальными.

Необходимо учитывать, что двухэтапная схема лечения при рецидивах ППИ в области ТБС становится по сути многоэтапной, а повторные переустановки антибактериальных цементных спейсеров вплоть до купирования инфекционного процесса превращаются в промежуточные оперативные вмешательства (Gomez M.M. et al., 2015; Tan T.L. et al., 2019). При неэффективности указанных saniрующих операций прибегают к альтернативным хирургическим методикам, предполагающим, в частности, резекционную артропластику ТБС для формирования фиброзного анкилоза пораженного сустава и получения опорной нижней конечности, которую в ряде случаев сочетают с транспозицией осевых мышечных лоскутов для купирования инфекционного процесса (Тихилов Р.М. с соавт., 2008; Божкова С.А. с соавт., 2020). Однако в настоящее время единые взгляды специалистов на оптимальное число повторных saniрующих операций с установкой АЦС и на показания к альтернативным вмешательствам у профильных пациентов отсутствуют и поэтому нуждаются в соответствующих обоснованиях.

Важным направлением профилактики рецидивов ППИ в области ТБС является совершенствование периоперационного ведения профильных пациентов и, в частности – снижение объема кровопотери и предупреждение образования обширных гематом в области вмешательства после saniрующих операций (Тихилов Р.М. с соавт., 2010; Parker M.J. et al., 2007; Ducloy-Bouthors A.S. et al., 2011). Известно, что послеоперационная гематома сопутствует хирургическим вмешательствам, а ее объем зависит, в частности, от проводимой системной тромبوпрофилактики и гемостатической терапии, степени травматизации различных тканей в ходе операции, а также от использования методик локального гемостаза (Тихилов Р.М. с соавт., 2012; Alshryda S. et al., 2013; Ortega–Andreu M. et al., 2016). При этом конкретные схемы тромبوпрофилактики и кровосбережения у пациентов обсуждаемого профиля четко не регламентированы и часто применяются без учета специфики ППИ, что требует дополнительного изучения.

Известно, что гематома в послеоперационной ране, с одной стороны, является объектом колонизации бактерий и известной причиной рецидивирования ППИ в области ТБС (Mortazavi S.M.J. et al., 2011; Sabry F.Y. et al., 2014; Vozhkova S. et al., 2016). Поэтому у профильных пациентов

использование дренажных систем в послеоперационном периоде рассматривается как средство механической антисептики (Ахтямов И.Ф. с соавт., 2005; Cobb J.P., 1990). Однако дренирование раны после saniрующих вмешательств увеличивает объем общей и скрытой кровопотери, а также снижает лечебное воздействие локальной антибиотикотерапии, так как действующий антимикробный агент удаляется по дренажным системам вместе с гематомой (Anagnostakos K. et al., 2017; Slane J. et al., 2018). Кроме того, длительно функционирующий дренаж становится объектом колонизации патогенных микроорганизмов и может стать причиной реинфицирования операционной раны (Takada R. et al., 2015). При этом единое мнение специалистов по необходимости дренирования ран после обсуждаемых saniрующих операций, а также по продолжительности функционирования дренажных систем в настоящее время отсутствует, а указанные нерешенные вопросы требуют дополнительного целенаправленного изучения и соответствующих обоснований рациональной лечебной тактики.

Еще одним перспективным направлением профилактики рецидивов ППИ в области ТБС обоснованно считается разработка новых методов локальной антибактериальной терапии (Павлов В.В., 2017; Zilberman M. et al., 2008; Uskoković V. et al., 2013; Malizos K. et al., 2017). Таковым считается экспериментальное изучение и клиническая апробация новых биodeградируемых материалов (Ахтямов И.Ф. с соавт., 2014; Божкова С.А. с соавт., 2015; Kühn K.D. et al., 2017; Romanò C.L. et al., 2017; Neymer J. et al., 2018), обладающих одновременно гемостатическими и антимикробными свойствами. Такие материалы, с одной стороны, препятствуют формированию обширной гематомы в операционной ране, являющейся питательной средой для патогенных микроорганизмов, а, с другой стороны, постепенно рассасываясь в тканях организма, способны подавлять жизнедеятельность возбудителей ППИ на протяжении определенного времени. Такие перспективные изделия медицинского назначения пока не получили широкого применения в клинике, что обуславливает актуальность их изучения и разработки.

В целом, перечисленные нерешенные вопросы комплексного хирургического лечения пациентов с ППИ в области ТБС определяют целесообразность его совершенствования по перечисленным выше актуальным

направлениям, что и обусловило выбор цели и задач нашего диссертационного исследования.

Цель исследования: обосновать посредством собственных клинических и экспериментальных исследований рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава, основанные на изучении факторов риска развития рецидивов и модификации периоперационного ведения профильных пациентов.

Задачи исследования:

1. Исследовать зависимость частоты рецидивов ППИ в области ТБС от характера возбудителей и числа перенесенных saniрующих операций с установкой антимикробных цементных спейсеров.

2. Изучить характер и величину костных дефектов, формирующихся у пациентов с ППИ в области ТБС и оценить их влияние на частоту рецидивов инфекционного процесса после saniрующих операций.

3. Определить посредством экспериментальных исследований на животных оптимальный состав новой полимерной композиции для местного применения, включающей антибиотик и ингибитор фибринолиза, а также оценить ее влияние на динамику клинико-морфологических изменений в тканях на экспериментальной модели периимплантной инфекции.

4. Оценить влияние различных схем тромбопрофилактики и дренирования послеоперационных ран на объем периоперационной кровопотери после saniрующих операций с установкой антимикробных цементных спейсеров у профильных пациентов.

5. Обосновать на основании собственных экспериментальных и клинических исследований рекомендации по совершенствованию тактики комплексного лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.

Научная новизна исследования.

1. Получены новые данные о связи частоты рецидивов ППИ в области ТБС с количеством предшествующих saniрующих операций с установкой

антимикробных цементных спейсеров, а также с размерами и локализацией костных дефектов у пациентов изученного профиля.

2. Разработана и проверена в ходе клинического исследования созданная на основе классификации W.Paprosky оригинальная рабочая классификация костных дефектов, которая позволяет прогнозировать рецидив хронической перипротезной инфекции у профильных пациентов до предстоящей санации.

3. В ходе сравнительного проспективного клинического исследования обоснована рациональная схема тромбопрофилактики и сроков функционирования дренажей в области послеоперационной раны у пациентов, подвергающихся санирующим операциям по поводу перипротезной инфекции в области тазобедренного сустава, на которую получен патент РФ на изобретение RU № 2739684 C1.

4. Разработана в ходе экспериментов на животных и апробирована в клинике новая полимерная композиция для локального интраоперационного применения, содержащая ингибитор фибринолиза и антибиотик.

5. Создан оптимизированный алгоритм выбора лечебной тактики для пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава, включающей анализ факторов риска развития рецидива ППИ и модификацию схемы периоперационного ведения.

Практическая значимость диссертационной работы.

1. Полученные новые сведения о влиянии числа предшествующих санирующих операций и размеров костных дефектов на вероятность рецидивирования ППИ в области ТБС позволили сформулировать обоснованные рекомендации по совершенствованию тактики комплексного хирургического лечения пациентов изученного профиля в интересах сокращения доли рецидивов инфекции.

2. Обоснование рациональной схемы тромбопрофилактики у пациентов с ППИ в области ТБС будет способствовать снижению у них объемов периоперационной кровопотери и перелитых компонентов крови.

3. Уточненные рациональные сроки дренирования операционной раны после санирующих операций у профильных пациентов помогут уменьшить послеоперационную дренажную кровопотерю.

4. Разработка и экспериментальное апробирование новой полимерной композиции для местного интраоперационного применения создает необходимые предпосылки для ее дальнейшей клинической апробации в составе комплексного хирургического лечения пациентов с ППИ в области ТБС в интересах профилактики рецидивирования инфекционного процесса.

Методология и методы исследования.

Проведенное диссертационное исследование носило клинико-экспериментальный характер и включало два взаимосвязанных раздела: клинический и экспериментальный. Клинический раздел был разделен на две части, включавшие ретроспективные и проспективные исследования. Вначале в ходе ретроспективного анализа материалов медицинской документации пациентов с ППИ в области ТБС была изучена эффективность первого этапа хирургического лечения с установкой АЦС и последующих saniрующих операций в случае развития рецидива хронической инфекции. Кроме того, была проведена оценка факторов риска, влияющих на результаты лечения профильных пациентов после установки АЦС.

Проведенный анализ позволил запланировать и выполнить экспериментальный раздел исследования. В ходе него был отобран оптимальный состав новой полимерной композиции (НПК) с антимикробными и гемостатическими свойствами, включающей ингибитор фибринолиза и антибиотик, а затем апробирован на модели имплантат-ассоциированной инфекции у кроликов.

Проспективная часть диссертационной работы включала сравнительную оценку различных схем периоперационного ведения пациентов с ППИ в области ТБС и исходов их лечения в четырех клинических группах, в которых выполняли saniрующие операции по удалению эндопротезов и установке АЦС. При этом использовали различные схемы тромбопрофилактики и сроки дренирования послеоперационных ран. Учитывали объемы интраоперационной, дренажной и суммарной кровопотери, а также объемы послеоперационных пункций и перелитых компонентов крови. Полученные результаты позволили выявить безопасную в отношении тромбопрофилактики и эффективную в отношении кровосбережения схему периоперационного ведения, а также

уточнить перспективность использования новой полимерной композиции, разработанной в ходе проведенных экспериментов на животных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Практически каждый третий случай лечения хронической ППИ в области ТБС с установкой антимикробного цементного спейсера после первичной артропластики приводит к развитию рецидива инфекционного процесса.

2. Выделение штаммов *Streptococcus spp.* и Грам(–) статистически значимо ($p < 0,05$) повышает риск развития рецидива ППИ у профильных пациентов.

3. Разработанная оригинальная рабочая классификация дефектов костей после эндопротезирования ТБС позволяет выявить большие равномерные дефекты, определение которых свидетельствует о значимом повышении риска развития рецидива ППИ в 2,1 раза (ДИ 95%; 1,4 – 3,3) по сравнению с другими – малыми и неравномерными большими дефектами костей в области ТБС.

4. Отработанная в эксперименте новая полимерная композиция оказывает положительное влияние на раневой процесс, сокращая время остановки кровотечения из раны, а также позитивно влияет на процессы репарации в очаге инфекционного воспаления, однако она не демонстрирует значимого увеличения эффективности купирования ППИ в клинике и требует дальнейшего изучения.

5. Предложенная рациональная схема периоперационного ведения профильных пациентов, предполагающая старт тромбопрофилактики после операции и дренирование раны в течение одних суток, позволяет уменьшить объем периоперационной кровопотери и потребность в переливании компонентов крови при сохранении безопасности тромбопрофилактики.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Основные положения проведенного диссертационного исследования были доложены на общероссийских научных конференциях, в том числе – с международным участием: Конференции молодых ученых Северо-Западного Федерального округа «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии» (СПб, 2017; 2018; 2019; 2021), Евразийском ортопедическом форуме (М., 2017), Приоровских чтениях (М., 2020), Пятом всероссийском конгрессе травматологов

с международным участием: «Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях» (СПб, 2021), Илизаровских чтениях (Курган, 2021).

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований, а также получен патент РФ на изобретения RU № 2739684 С1: «Способ профилактики кровопотери у пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава».

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, а также используются при обучении ординаторов, аспирантов и травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования в Центре.

Личное участие автора в получении результатов.

Диссертант самостоятельно провел анализ профильной отечественной и зарубежной научной литературы для обоснования цели и задач диссертационного исследования, лично выполнил экспериментальные исследования на животных, провел анализ полученных результатов и сделал соответствующие обоснования модификации схемы периоперационного ведения пациентов изученного профиля. В ходе клинической части работы автор отобрал профильных пациентов, лично участвовал в качестве оператора или ассистента в большей части проведенных операций по установке антимикробных цементных спейсеров, провел контрольные осмотры пациентов на всех сроках наблюдения, занес в протоколы результаты опросов и измерений, проанализировал рентгенограммы, выполнил телефонные опросы пациентов, а также провел статистическую обработку полученных количественных данных. Им также были сформулированы выводы и практические рекомендации диссертационной работы, написан текст диссертации. Помимо этого, диссертант принимал активное участие в подготовке публикаций и заявки на изобретение по теме диссертации, выступал с научными докладами по результатам проведенных исследований.

Объем и структура диссертации.

Материалы диссертационного исследования представлены на 146 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 23 таблицы и 27 рисунков. Библиографический указатель включает 225 источников: из них 67 – отечественных и 158 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, освещены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы представлен анализ научных публикаций по проблеме лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава. При рассмотрении актуальности исследования установлено, что ППИ в области ТБС, несмотря на относительно низкую частоту развития, является сложной для лечения патологией. Эффективность saniрующих операций варьирует в широком диапазоне и далеко не всегда позволяет купировать хронический инфекционный процесс. Методы локальной антибактериальной терапии призваны повысить частоту купирования инфекции. Общепринятый метод двухэтапного лечения пациентов с ППИ в области ТБС демонстрирует наилучшие результаты, однако он связан с выраженной хирургической агрессией и неизбежно приводит к развитию массивных костных дефектов и обширных послеоперационных гематом. Отсутствие данных о структуре костных дефектов, их влияния на развитие рецидива хронической ППИ, а также отсутствие персонафицированной схемы тромбопрофилактики предопределили цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационной работы, включавшей ретроспективную и проспективную клинические, а также экспериментальную части.

Ретроспективная клиническая часть работы была проведена на основе данных медицинской документации 316 пациентов, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии №4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена. В анализ были включены пациенты с первичной санацией в объеме: удаление эндопротеза и установка антимикробного спейсера из полиметилметакрилата (ПММА).

Средний возраст пациентов составил 60 лет с межквартильным интервалом (МКИ) 50 – 69 лет. Женщины (n=172; 55,1%) незначительно преобладали над мужчинами (n=142; 44,9%). Средний срок наблюдения за пациентами составил $2,1 \pm 1,1$ лет.

На первом этапе анализа были исключены 50 пациентов из 316 в связи с отсутствием обратной связи и/или данных о втором этапе лечения в регистре эндопротезирования. В ходе дальнейшего изучения на втором этапе были исключены 26 пациентов с асептическими ревизиями в анамнезе. В итоговый анализ вошли 240 пациентов с ППИ, развившейся после первичной артропластики ТБС.

В ходе изучения анализировали следующие показатели: костные дефекты в области вертлужной впадины (ВВ) и в проксимальном отделе бедренной кости (БК) по классификации W. Paprosky и по разработанной оригинальной рабочей классификации (ОРК) (табл.1.), тип ППИ по классификации D.T.Tsukayama et al. (1996), возбудители ППИ, сроки ожидания санирующей операции после манифестации инфекции, а также наличие рецидива инфекционного процесса после санирующих операций.

Таблица 1.

Соответствие костных дефектов по классификации W.Paprosky и по предложенной оригинальной рабочей классификации (ОРК).

Костные дефекты по ОРК		Костные дефекты по классификации W. Paprosky	
		Вертлужная впадина	Бедренная кость
Равномерные Дефекты	Тип S	1 и 2А	1 и 2
	Тип L	2В и 2С	3А
		3А и 3В	3В и 4
Неравномерные Дефекты	Тип А	2В и 2С	1 и 2
		3А и 3В	1 и 2
		3А и 3В	3А
	Тип F	1 и 2А	3А
		1 и 2А	3В и 4
		2В и 2С	3В и 4

После сбора первичных данных проводили анализ влияния вышеуказанных факторов на размеры костных дефектов, а также на вероятность развития рецидива ППИ. Изучали также структуру возбудителей ППИ в области ТБС в зависимости от размера костных дефектов и оценивали их влияние на развитие рецидива хронического инфекционного процесса.

В проспективную часть исследования были включены 120 пациентов с хронической ППИ в области ТБС, которым в 4-ом отделении гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» выполняли удаление эндопротеза и установку антимикробного спейсера. Средний возраст пациентов составил 62 года (МКИ 53 – 70). Мужчины (n=69; 57,5%) незначительно ($p>0,05$) преобладали над женщинами (n=51; 42,5%).

Пациенты были разделены на 4 группы по 30 человек в зависимости от сроков функционирования дренажной системы и схемы проведенной им тромбопрофилактики (ТП). В исследовании применяли две схемы ТП. Согласно традиционной схеме введение антикоагулянтов начинали до операции, при назначении её модификации – не ранее 12 часов после операции. По длительности работы дренажных систем 3 и 4 суток соответствовали стандартному сроку, а одни сутки – короткому сроку их функционирования.

В I группе использовали традиционную схему ТП и стандартный срок дренирования, во II группе – модифицированную схему ТП и стандартный срок дренирования. В группе III применяли модифицированную схему ТП и короткий срок дренирования раны.

Положительные результаты экспериментальной части исследования позволили сформировать отдельную IV группу пациентов, которым после разрешения Локального этического комитета НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена вводили предложенную в эксперименте полимерную композицию на фоне модификации ТП и короткого срока дренирования.

Ревизионное эндопротезирование ТБС было выполнено в среднем через 175 дней (МКИ 135–208) после проведения первого этапа лечения. Средний срок наблюдения после реимплантации эндопротеза ТБС составил 182 дня (МКИ 120–240) для клинических групп I – III. В IV клинической группе средний срок наблюдения составил 110 дней (МКИ 85 – 133) после установки спейсера.

В ходе проспективной части исследования оценивали динамику лабораторных показателей: количество эритроцитов, уровень гемоглобина и С-реактивного белка до операции, а также на 1-е, 4-е, 7-е и 12-е сутки после операции. Для сравнения периперационной кровопотери были изучены: длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, количество дренажного отделяемого, количество пункционного аспирата, суммарная кровопотеря (интраоперационная и дренажная кровопотеря). Безопасность тромбопрофилактики оценивалась при помощи ультразвукового сканирования вен нижних конечностей на 10-12 сутки после операции. Помимо кровопотери были изучены размеры костных дефектов в области ТБС, возбудители ППИ, а также их влияние на развитие рецидива хронического инфекционного процесса.

В экспериментальной части работы выполнены 4 серии на 23 белых крысах и 22 кроликах породы Шиншилла Советская. В ходе предварительного эксперимента был отобрана оптимальная концентрация ингибитора фибринолиза. В первой серии проведено тестирование растворов с различным содержанием транексамовой кислоты (ТК) и поливинилпирролидона (ПВП). В результате отобраны 2 образца с наилучшими показателями времени остановки кровотечения из мягкотканной раны печени крысы (Рис. 1.), из которых в следующей серии экспериментов на большем количестве подопытных животных (n=10) был отодран наиболее эффективный образец.

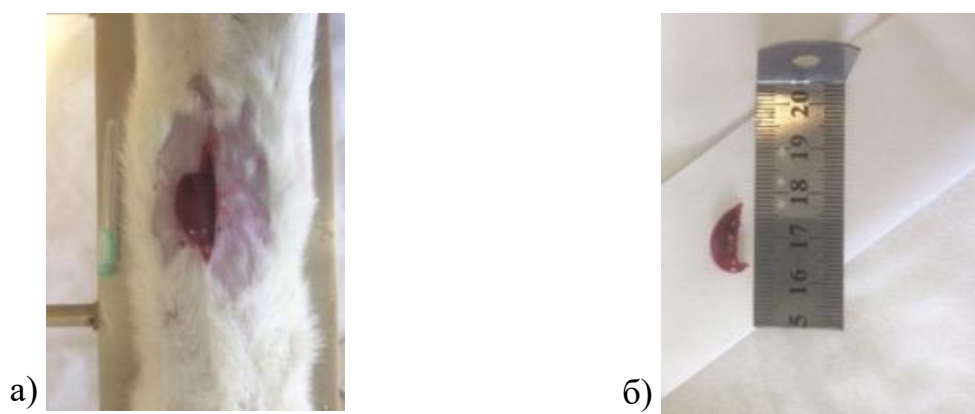


Рис. 1. Этапы предварительного эксперимента:

- а) локализация печени крысы
- б) удаленный фрагмент малой доли печени крысы.

В основном эксперименте композиция дополнена антибиотиком. Изучены ее гемостатический и антибактериальный эффекты. В третьей серии

эксперимента оценивали время остановки кровотечения из костной раны подвздошной кости кролика (Рис. 2.) относительно контроля (физиологический раствор).

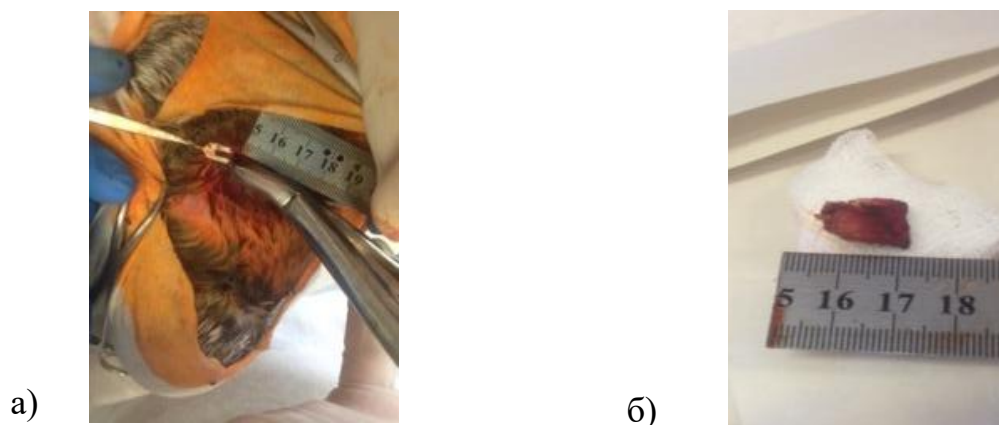


Рис. 2. Этапы основного эксперимента:

а – мобилизация крыла подвздошной кости кролика

б – удаленный фрагмент крыла подвздошной кости

Достигнутый положительный результат позволил провести заключительную четвертую серию эксперимента: моделирование стафилококковой периимплантной инфекции бедренной кости кролика. Испытуемым животным вводили инфицированную спицу в канал бедренной кости (Рис. 3), которую в опытной группе перед имплантацией обрабатывали полимерной композицией, в контрольной группе – физиологическим раствором.

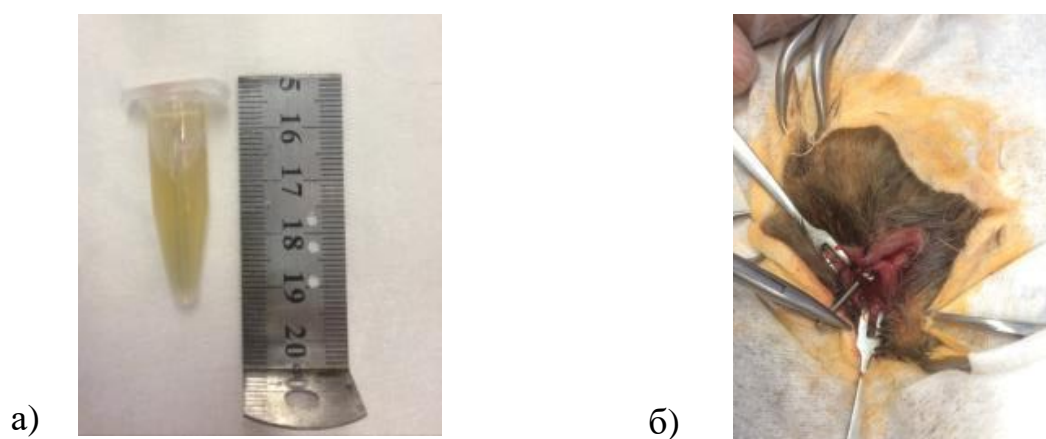


Рис. 3. Этапы подготовки и инфицирования канала бедренной кости кролика:

а – инфицированная спица в микробной взвеси перед установкой в канал;

б – имплантация инфицированной спицы.

Гистологически была изучена динамика реакций перифокальных тканей на 14-ые, 21-ые и 28-ые сутки после имплантации инфицированной спицы.

Статистический анализ выполняли в программе Statistica for Windows (версия 10). Сравнение количественных признаков проводили с использованием критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. При сравнении относительных величин применяли критерий Хи-квадрат и расчет относительного риска. Для поиска связи между явлениями проводили корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициента корреляции (КК).

В третьей главе представлены результаты ретроспективного изучения историй болезней 266 пациентов.

Наше исследование установило, что доля пациентов со стойкой ремиссией ППИ после выполнения saniрующего этапа оперативного лечения составила 71,8%. При этом в случаях развития рецидива ППИ (28,2%) пациентам выполняли переустановку спейсера или вторичную хирургическую обработку раны, а в ряде случаев – резекционную артропластику ТБС в сочетании с пластикой осевым лоскутом из латеральной широкой мышцы бедра. Доли пациентов, у которых удалось купировать ППИ, составили соответственно 67,7%, 35,0% и 67,7%. При этом эффективность переустановки АЦС оказалась сопоставима с первичной имплантацией, а выполнение санации без удаления спейсера продемонстрировало крайне низкую эффективность.

После исключения пациентов с асептическими ревизиями в анамнезе (n=26) итоговая эффективность купирования ППИ после первичной артропластики ТБС (n=240) составила 76,2%. Выявлено, что Грам(-) возбудители ППИ (ОР 1,7; ДИ 1,0–2,9) и штаммы семейства *Streptococcus spp.* (ОР 1,9; ДИ 1,2–3,0) являлись значимыми предикторами неудачи лечения и существенно повышали риск рецидивов ППИ при выполнении санации у профильных пациентов, что позволило отнести данные патогены к факторам риска рецидива впервые выявленной хронической перипротезной инфекции в области ТБС.

Частота встречаемости костных дефектов в области ТБС после операций первичного эндопротезирования и развития ППИ составила: S – 44,6%, A – 28,7%, F – 14,6% и L – 12,1%. Изучение влияния костных дефектов на частоту развития рецидивов ППИ в области ТБС показало, что костные дефекты типа L, сформированные в ходе санации инфекционного очага, статистически значимо

($p < 0,05$) повышали риск рецидивов ППИ в 2,1 раза (ДИ 1,4 – 3,3) (Рис.4). Установлена слабая корреляционная связь между длительностью инфекционного процесса и размером дефектов костей, образующих ТБС (КК=0,26; $p < 0,05$).

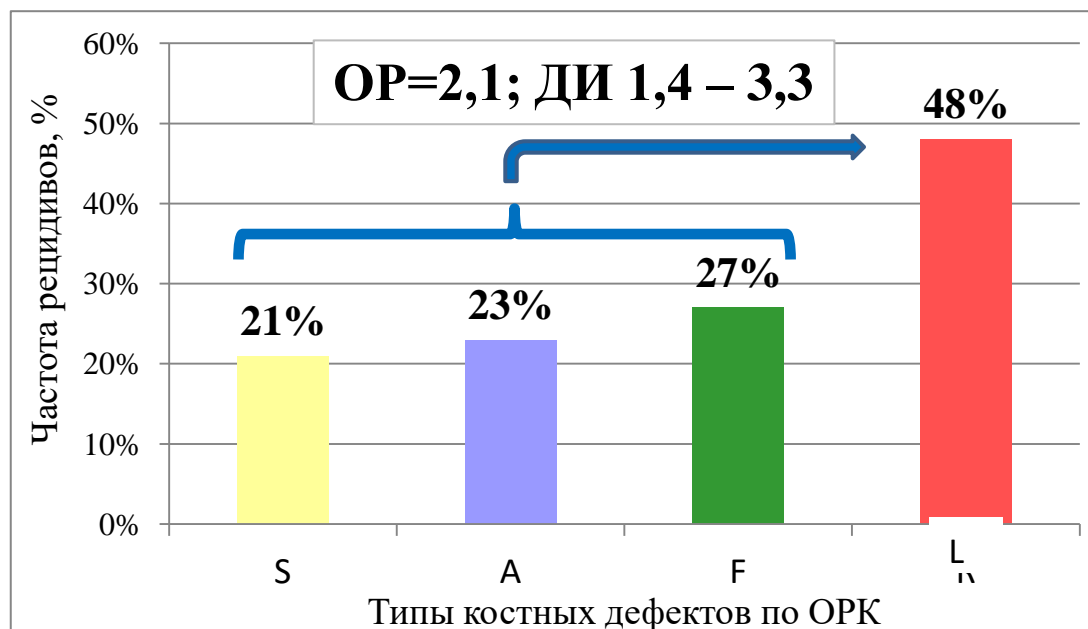


Рис. 4. Влияние типа костных дефектов на развитие рецидивов ППИ в области ТБС.

В четвертой главе диссертации представлены результаты проведенного эксперимента на животных.

В ходе предварительного эксперимента на крысах была отобрана оптимальная по составу полимерная гемостатическая композиция, содержащая в 1 мл 25 мг транексамовой кислоты и 100 мг поливинилпирролидона. Данный состав продемонстрировал в эксперименте значимое ($p < 0,05$) снижение времени остановки кровотечения по сравнению с контролем. После добавления 3,2 мг гентамицина новая полимерная композиция была изучена в основном эксперименте на кроликах, в ходе которого проведена оценка ее влияния на длительность кровотечения из костной раны. Положительный относительно контроля результат ($p < 0,05$) позволил использовать полученную НПК в заключительной серии эксперимента.

Применение разработанной композиции продемонстрировало положительное влияние на процессы регенерации в инфицированной костной ране. При этом в опытной группе животных было отмечено снижение

выраженности инфекционного воспаления и ускорение процессов костного ремоделирования к 28 суткам (Рис.5).

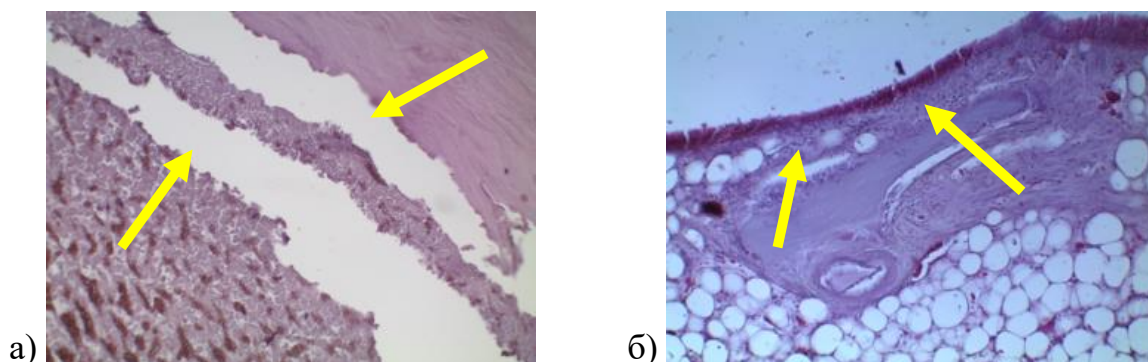


Рис. 5. Микрофото среза бедренной кости на 28-е сутки после установки инфицированной спицы Киршнера животным контрольной (а) и опытной (б) групп, окраска гематоксилином и эозином.

- а) декомпактизация кортикальной пластинки (ув. х 200) (указана стрелкой)
- б) сформированная фиброзная пластинка - по краю (ув. х 100) (указана стрелкой).

В **пятой главе** проведен сравнительный анализ влияния различных схем периоперационного ведения профильных пациентов в ходе saniрующих операций с установкой АЦС. Клинически значимый и достоверный положительный эффект ($p < 0,05$) выявлен при использовании оригинальной методики профилактики периоперационной кровопотери, сочетающей отсроченное введение антикоагулянтов с коротким сроком дренирования послеоперационной раны в течение одних суток. В частности, предложенный способ периоперационного ведения пациентов с ППИ в области ТБС, на который был получен патент РФ на изобретение № RU № 2739684 С1, позволил снизить объем суммарной кровопотери в среднем на 300 мл в отношении традиционной схемы периоперационного ведения (Рис. 6).

Установленный кровосберегающий эффект привел к сокращению необходимости в переливании дозы аллогенной крови и свежзамороженной плазмы объемом по 300 мл при использовании модифицированной схемы по сравнению с традиционной схемой.

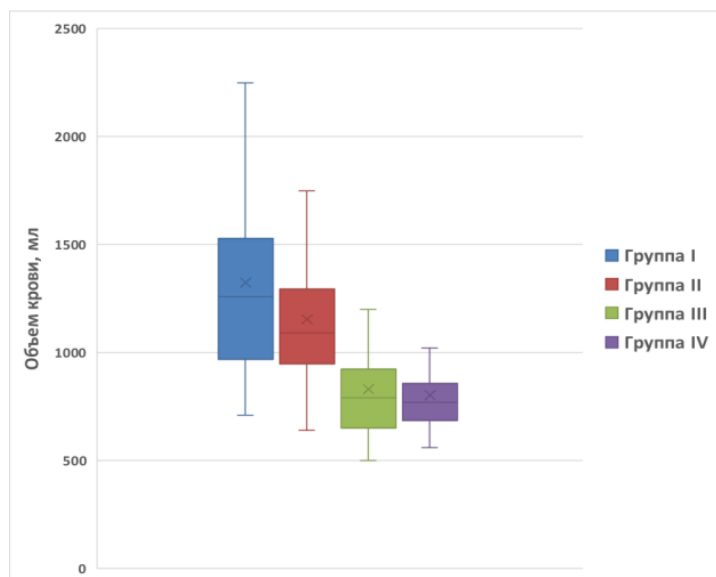
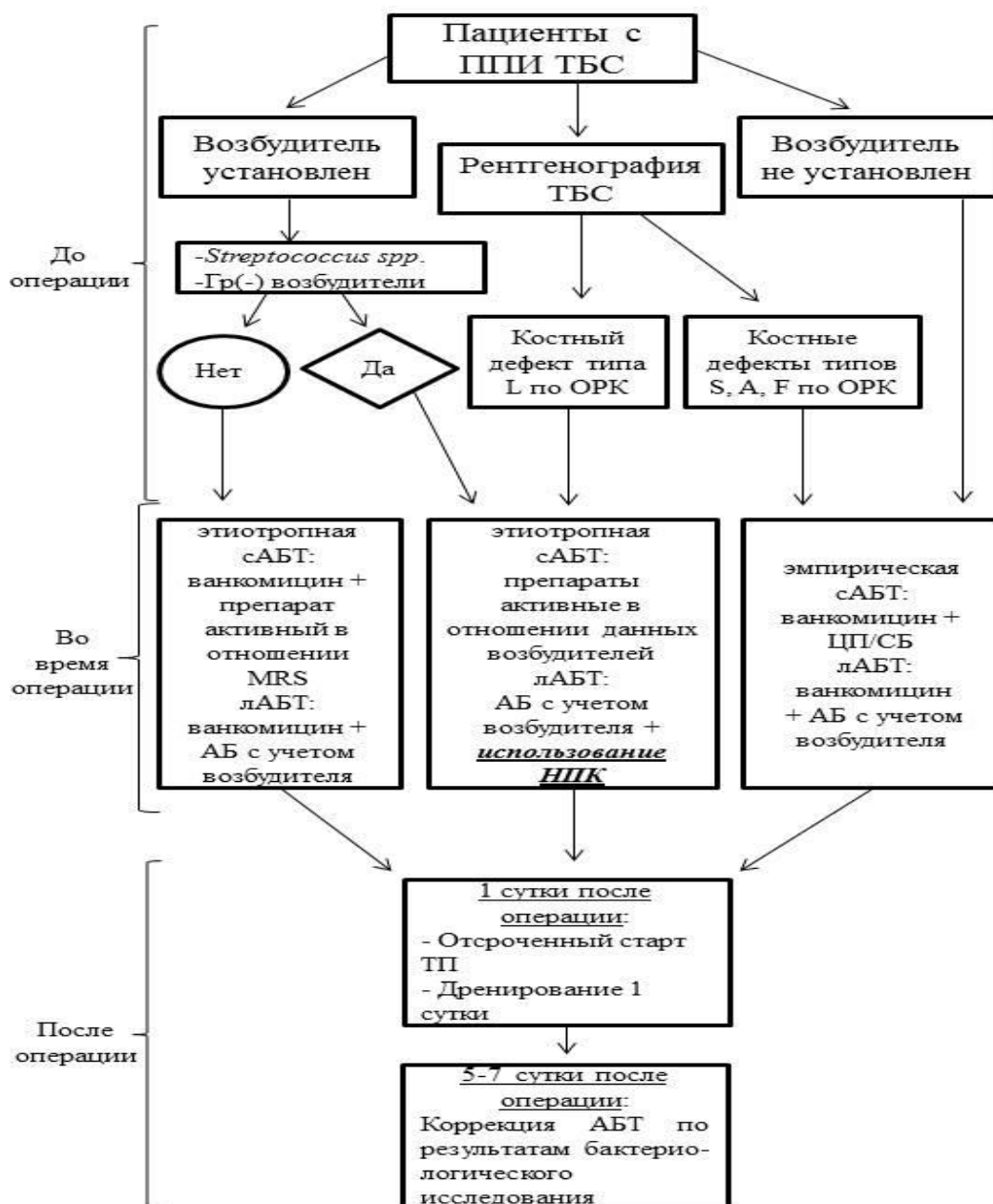


Рис. 6. Показатели суммарной кровопотери в изучаемых группах.

Использование полимерной композиции и модифицированной тактики периоперационного ведения в группе IV позволило купировать инфекционный процесс в 93% случаев, что было сопоставимо ($p > 0,05$) с эффективностью лечения без ее применения (90%), однако статистически значимо ($p < 0,05$) превышало данный показатель в ретроспективной группе 76,2%.

Комплексная оценка результатов клинического и экспериментального исследования позволила сформулировать алгоритм выбора лечебной тактики для пациентов с ППИ ТБС с учетом факторов риска развития рецидива ППИ, применением которого способствовало снижению частоты рецидивов хронического инфекционного процесса (Рис. 7). В соответствии с алгоритмом на дооперационном этапе проводится анализ рентгенограмм и возбудителя ППИ. В случае выявления Гр(-) бактерий, *Streptococcus spp.* или костных дефектов типа L целесообразно в конце операции ввести пациенту НПК. В случае выявления иных возбудителей или отсутствии верифицированного микроорганизма, а также костных дефектов типов S, A или F, пациента рекомендуется вести по стандартному протоколу антибиотикотерапии. Старт тромбопрофилактики следует выполнять не позднее 12 часов после операции по достижению гемостаза в операционной ране, а ее дренирование проводить в течение одних суток.

В **заключении** подведены общие итоги проведенной работы, представлены сведения по решению всех пяти задач диссертационного исследования и кратко обсуждены полученные результаты.



АБ – антибиотик

лАБТ – локальная антибиотикотерапия

НПК – новая полимерная композиция

ОРК – оригинальная рабочая классификация

ППИ – перипротезная инфекция

сАБТ – системная антибиотикотерапия

ТБС – тазобедренный сустав

ЦП\СБ – цефоперазон\сульбактам

MRS – methicillin-resistant strains – метициллинорезистентные штаммы

Рис. 7. Усовершенствованный алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с ППИ в области ТБС.

Выводы

1. Установка спейсера позволяет достичь купирования ППИ в 76,2% случаев, при этом выделение штаммов *Streptococcus spp.* и Грам(–) возбудителей статистически значимо ($p < 0,05$) снижает эффективность лечения соответственно в 1,7 раза (ДИ 1,0 – 2,9) и 1,9 раза (ДИ 1,2 – 3,0). В случае развития первого рецидива ППИ переустановка антимикробного цементного

спейсера демонстрирует эффективность (67,2%), схожую с его первичной имплантацией ($p > 0.05$), а вторичная хирургическая обработка без замены такого спейсера характеризуется крайне низкой ($p < 0.05$) эффективностью (35,0%) и не может рассматриваться как операция выбора для данной категории пациентов.

2. На основе классификации W. Paprosky была разработана оригинальная рабочая классификация костных дефектов у пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава, которая выделяет малые (S) и большие (L) равномерные, а также неравномерные дефекты с преимущественным поражением тазовой кости в области вертлужной впадины (A) или проксимального отдела бедренной кости (F), частота выявления которых после операций первичного эндопротезирования составила: S – 44,6%, A – 28,7%, F – 14,6% и L – 12,1%, при этом большой равномерный дефект типа L являлся статистически значимым фактором риска рецидива ППИ после первого этапа лечения (ОР 2,1; ДИ 1,4 – 3,3).

3. Разработанная новая полимерная композиция продемонстрировала статистически значимое ($p < 0.05$) сокращение времени остановки кровотечения, а также снижение выраженности инфекционного поражения костномозгового канала и ускорение процессов костного ремоделирования в экспериментах на животных.

4. Предложенная оригинальная методика профилактики периоперационной кровопотери при выполнении санирующего этапа, сочетающая отсроченное введение антикоагулянтов с коротким сроком дренирования послеоперационной раны в течение одних суток, продемонстрировала достоверное ($p < 0.05$) уменьшение объемов суммарной кровопотери и перелитых компонентов крови при сохранении эффективности тромбопрофилактики у пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.

5. Сформулированные и обоснованные собственными исследованиями рекомендации по совершенствованию тактики комплексного лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава, включающие выделение пациентов с высоким риском рецидивов перипротезной инфекции после санирующих операций, оптимизацию локальной терапии, а также предложенный способ профилактики периоперационной кровопотери позволили повысить эффективность комплексного хирургического лечения профильных

пациентов за счет значимого ($p < 0,05$) снижения частоты рецидивов данного заболевания после первого этапа с 76,2% в ретроспективной группе до 91,1% в проспективной клинической группе наших пациентов.

Практические рекомендации

1. В случаях развития рецидивов ППИ в области ТБС после первого этапа двухэтапного лечения нецелесообразно выполнять вторичную хирургическую обработку с сохранением антимикробного цементного спейсера, так как отказ от его удаления приводит к повторному развитию рецидива в 65% наблюдений.

2. При развитии первого рецидива хронического инфекционного процесса операцией выбора может быть переустановка антимикробного цементного спейсера, а при повторных рецидивах в качестве альтернативного хирургического вмешательства может быть рассмотрена резекционная артропластика с пересадкой осевого мышечного лоскута из латеральной широкой мышцы бедра.

3. Для периоперационного ведения профильных пациентов целесообразно использовать предложенный нами способ профилактики кровопотери у пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава (патент РФ на изобретение RU № 2739684 C1), позволяющий уменьшить объемы периоперационной кровопотери и перелитых компонентов крови при сохранении эффективности тромбопрофилактики.

4. Разработанная нами полимерная антимикробная композиция с гемостатическим эффектом может быть рекомендована к интраоперационному применению в составе комплексного лечения у пациентов с выявленными факторами риска рецидивов ППИ: наличием большого равномерного костного дефекта типа L и/или участием в этиологии инфекции *Streptococcus spp.* и Грам(-) бактерий.

5. Предложенный и обоснованный нами усовершенствованный алгоритм периоперационного ведения пациентов с ППИ в области ТБС при выполнении saniрующих операций обеспечивает сокращение частоты рецидивов инфекционного процесса после установки антимикробного цементного спейсера, что позволяет рекомендовать его к клиническому применению для улучшения результатов комплексного лечения в целом.

Список публикаций по теме диссертации

1. Шубняков И.И., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Кочиш А.А., Афанасьев А.В. / Ближайший результат лечения пациента с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2017. – № 4. – С. 52–55.
2. Кочиш А.А., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Муравьева Ю.В. / Структура дефектов вертлужной впадины при перипротезной инфекции тазобедренного сустава. // Новые горизонты травматологии и ортопедии : сборник научных статей, посвященный 150-летию со дня рождения Р.Р. Вредена. – СПб. : РНИИТО им.Р.Р. Вредена, – 2017. – С.140–145.
3. Кочиш А.А., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Муравьева Ю.В., Голоулин В.А. / Структура дефектов бедренной кости при перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии : материалы конференции молодых ученых Северо-Западного федерального округа. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2017. – С. 58–61.
4. Кочиш А.А., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Муравьева Ю.В. / Анализ факторов, влияющих на размер дефектов костей при перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Современные достижения травматологии и ортопедии: сборник науч. статей. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2018. – С.146–149.
5. Кочиш А.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Анисимова Л.И. / Экспериментальное исследование эффективности полимерной антимикробной композиции с гемостатическим эффектом в лечении имплантат-ассоциированной инфекции // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 180–187.
6. Кочиш А.А., Божкова С.С. / Современное состояние проблемы лечения пациентов с рецидивирующим течением перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы) // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2020. – № 3.– С. 11–22.
7. Кочиш А.А., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Афанасьев А.В., Торопов С.С. / Совершенствование периоперационного ведения пациентов при saniрующих операциях по поводу перипротезной инфекции в области тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 143–152.
8. Патент РФ на изобретение № 2739684 Способ профилактики кровопотери у пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава / Божкова С.А., Кочиш А.А. – заявл. 30.07.2020; опубл. 28.12.2020, Бюл. № 1.