

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Р.Р.ВРЕДЕНА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н. Божкова С.А.

Санкт-Петербург

2021

## СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛЫ	Стр.
Содержание.	2
Введение.	6
Глава I. Современное состояние проблемы диагностики и лечения больных с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава (аналитический обзор литературы).	16
1.1 Актуальность проблемы диагностики и лечения больных с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.	16
1.2. Факторы риска развития перипротезной инфекции.	18
1.3. Классификации перипротезной инфекции.	19
1.4. Современные лечебные алгоритмы по ведению пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.	22
1.5. Хирургическая тактика при развитии рецидива ППИ.	25
1.6. Факторы риска развития рецидива ППИ.	29
1.7. Место локальной антибактериальной терапии в лечении пациентов с ППИ в области ТБС.	33
1.8. Резюме.	40
Глава II. Материалы и методы исследования.	42
2.1. Общая характеристика проведенного исследования.	42
2.2. Материалы клинического исследования.	44
2.2.1. Материалы ретроспективной части клинического исследования.	44
2.2.2 Материалы проспективной части клинического исследования.	45
2.3 Материалы экспериментального исследования.	47
2.4. Методы клинического исследования.	49
2.4.1. Методы ретроспективной части клинического исследования.	49
2.4.2. Методы проспективной части клинического исследования.	55

2.4.2.1. Ход оперативного вмешательства.	56
2.4.2.2. Схема периоперационного ведения пациентов.	57
2.4.2.3 Клинико-лабораторные методы исследования.	58
2.4.2.4. Бактериологический анализ.	59
2.5. Методы экспериментального исследования.	59
2.5.1. Предварительный эксперимент на крысах.	59
2.5.1.1. Условия первой и второй серии экспериментов.	59
2.5.1.2 Ход операции.	60
2.5.2. Основной эксперимент на кроликах.	61
2.5.2.1. Условия третьей серии экспериментов.	61
2.5.2.2. Ход операции.	62
2.5.2.3. Особенности четвертой серии экспериментов.	63
2.5.2.4. Ход операции.	63
2.5.2.5. Патоморфологический анализ.	65
2.6 Методы статического анализа полученных количественных данных.	65
Глава III. Ретроспективный анализ исходов первого этапа лечения и факторов риска рецидивов у пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.	67
3.1. Оценка эффективности санирующих операций при перипротезной инфекции в области тазобедренного сустава.	67
3.2. Оценка факторов риска рецидивирования ППИ в области ТБС.	70
3.2.1 Структура костных дефектов согласно оригинальной рабочей классификации и их влияние на частоту рецидивов ППИ.	71
3.2.2. Результаты влияния возбудителя на частоту рецидивов ППИ.	76
3.3. Резюме.	81
Глава IV. Результаты экспериментов по разработке новой полимерной антимикробной композиции.	83
4.1. Предварительный эксперимент.	83

4.1.1. Разработка оптимального состава новой полимерной композиции при остановке кровотечения из паренхиматозной раны у крыс.	83
4.1.2. Оценка локального воздействия НПК на длительность кровотечения из паренхиматозной раны у крыс.	85
4.2. Основной эксперимент.	86
4.2.1. Оценка локального воздействия НПК на длительность кровотечения из костной раны у кроликов.	86
4.2.2. Оценка клинико-морфологических изменений при использовании НПК на экспериментальной модели периимплантной инфекции бедренной кости кролика.	87
4.3 Резюме.	92
Глава V. Проспективное клиническое исследование различных схем периоперационного ведения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.	94
5.1. Сравнительный анализ основных характеристик ретро- и проспективной когорт пациентов.	95
5.2. Структура дефектов костей, образующих ТБС, в проспективных клинических группах.	97
5.3. Структура возбудителей в проспективных группах клинического исследования.	98
5.4. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в проспективных клинических группах.	102
5.5. Оценка влияния модифицированной схемы периоперационного ведения пациентов на объем кровопотери.	103
5.6. Оценка влияния новой полимерной композиции в комбинации с модифицированной схемой периоперационного ведения пациентов на объем кровопотери.	106
5.7. Сравнение эффективности лечения пациентов ретроспективной и	109

проспективной когорт.	
5.8. Резюме.	112
Заключение.	113
Выводы.	118
Практические рекомендации.	120
Список сокращений.	121
Список литературы.	122

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС) считается эффективным методом лечения целого ряда ортопедических заболеваний и травм, у которого в ряде случаев нет обоснованных и столь же эффективных альтернатив [20, 42, 85, 148]. Поэтому число таких операций ежегодно возрастает во всех экономически развитых странах, а в Российской Федерации на протяжении пяти последних лет число таких вмешательств ежегодно увеличивалось на 7% – 11% [65].

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 [68, 79, 167]. Общее число случаев ППИ в области ТБС неуклонно возрастает вместе с увеличением количества операций эндопротезирования 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 различных авторов от 0,3% до 3% – при первичном ЭП ТБС и от 7% до 15% – после выполнения ревизионных операций [44, 61, 94, 158]. 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 [81, 163, 189].

Тактика хирургического лечения пациентов с хронической ППИ в области ТБС предполагает выполнение одномоментных или двухэтапных хирургических вмешательств [27, 100, 114, 155, 206], однако «золотым стандартом» во всем мире считается именно двухэтапная лечебная тактика [39, 59, 92, 180, 213]. При этом в ходе первого этапа выполняется удаление установленного эндопротеза, радикаль-

ная хирургическая обработка области инфекционного воспаления и установка антимикробного цементного спейсера (АЦС) [25, 35, 40, 74, 106, 123]. На втором этапе, проводимом после купирования инфекционного процесса, выполняется ревизионное эндопротезирование пораженного ТБС [43, 88, 130, 152]. Однако доля рецидивов ППИ после таких ревизионных операций варьирует в достаточно широких пределах и колеблется от 23,2% до 35,9% [36], что, несомненно, свидетельствует о недостаточной эффективности проводимого лечения и необходимости его дальнейшего совершенствования [31, 79, 98].

### **Степень разработанности темы исследования.**

Материалы профильных научных публикаций свидетельствуют о том, что поиск путей снижения риска рецидивирования ППИ в области ТБС проводится, посредством определения конкретных факторов риска и разработки новых способов лечебного воздействия [41, 45, 63, 146, 149, 182]. При этом практически отсутствуют сведения о влиянии локализации и размеров костных дефектов на риск рецидивирования ППИ в области ТБС. Тем не менее, хорошо известно, 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 [22, 26, 65, 124, 126]. Поэтому целенаправленное изучение этого вопроса и разработка соответствующих рекомендаций представляются весьма актуальными.

Кроме того, необходимо учитывать, что в случаях рецидивов ППИ в области ТБС двухэтапная схема лечения становится по сути многоэтапной, а повторные переустановки АЦС вплоть до купирования инфекционного процесса превращаются в промежуточные оперативные вмешательства [116, 205]. 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 [7, 55].

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 [62, 109, 179]. Известно, что послеоперационная гематома сопутствует любым хирургическим вмешательствам, а ее объем зависит от целого ряда факторов: проводимой системной тромбопрофилактики и гемостатической терапии, степени травматизации различных тканей в ходе операции, а также от использования методик локального гемостаза [58, 71, 175]. При этом конкретные схемы тромбопрофилактики и кровосбережения у пациентов обсуждаемого профиля четко не регламентированы и применяются зачастую без учета специфики ППИ, что требует дополнительного целенаправленного изучения.

Следует также отметить, что гематома в послеоперационной ране, с одной стороны, является объектом колонизации бактерий и известной причиной рецидивирования ППИ в области ТБС [84, 169, 191]. Поэтому у профильных пациентов использование дренажных систем в послеоперационном периоде рассматривается как средство механической антисептики [1, 101]. Однако, с другой стороны, 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 [74, 198]. Кроме того, длительно функционирующий дренаж становится объектом колонизации патогенных микроорганизмов и может стать причиной реинфицирования операционной раны [204]. 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 нерешен-



ные 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 [54, 160, 212, 224]. Важным направлением таких исследований является экспериментальное изучение и клиническая апробация новых биodeградируемых материалов [2, 8, 122, 147, 189], 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 настоящего 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 saniрующим 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 санитизирующих 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 санитизирующих 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 антимикробного цементного спейсера 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, 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 антимикробных цементных спейсеров. При этом использовали различные схемы тромбопрофилактики и сроки дренирования послеоперационных ран. Учитывали объем интраоперационной, дренажной и суммарной кровопотери, а также объем 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 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 АЦС 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 повышении риска развития рецидива ППИ в 1,9 раз (ДИ 95%; 1,1 – 3,4) по сравнению с другими – малыми и неравномерными большими дефектами костей в области ТБС.

4. Оработанная 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 повышения эффективности купирования ППИ в области ТБС 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 достоверно уменьшить объем периоперационной кровопотери и потребность в переливании компонентов крови при сохранении безопасности тромбопрофилактики.

#### **Апробация и реализация 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 C1 – Способ профилактики кровопотери у пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения гнойной хирургии № 4 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр 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 операциях 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 двух заявок на изобретения 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.

ГЛАВА I  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ОБЛАСТИ  
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**1.1. Актуальность проблемы диагностики и лечения больных с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава.**

В настоящее время эндопротезирование тазобедренного сустава является наиболее широко применяемым и высокоэффективным методом лечения заболеваний и последствий травм тазобедренного сустава [20, 153, 197]. Однако с ростом числа первичных операций закономерно и неуклонно растет необходимость в выполнении повторных (ревизионных) вмешательств [11, 61, 119].

Согласно данным зарубежных исследований перипротезная инфекция занимает третье место в структуре ревизионного эндопротезирования ТБС после асептического расшатывания установленных компонентов и вывихов эндопротезов [68, 171]. При этом частота развития ППИ после первичной артропластики ТБС составляет по данным различных авторов от 0,2% до 2,2% [61, 158, 166]. Однако после выполнения ревизионного эндопротезирования ТБС доля рассматриваемого осложнения существенно выше и колеблется от 7% до 15% [59, 85, 112, 169].

По данным Шведского регистра артропластики ТБС доля впервые выполненных ревизионных операций по поводу инфекционного процесса в области прооперированного сустава возросла в период с 2001 по 2016 год с 8% до 18%, а доля повторных ревизий, обусловленных рецидивами ППИ ТБС, повысилась в этот промежуток времени с 15% до 31% [137]. По данным Регистра эндопротезирования Англии и Уэльса доля пациентов с ППИ ТБС, развившейся в течение трех месяцев после первичного эндопротезирования, возросла в 2,3 раза в период наблюдения с 2005 по 2013 год. Доля же ППИ после ревизионных вмешательств, выполненных по поводу асептического расшатывания компонентов эндопротезов, увеличилась в указанный период в 3 раза.



По данным регистра эндопротезирования НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в период наблюдения с 2011 по 2018 гг. инфекционные осложнения заняли первое место среди всех причин ревизионного эндопротезирования ТБС [60, 65]. Согласно наиболее современному анализу за отчетный период 2014-2018гг. ППИ ТБС являлась второй по частоте причиной первичной ревизии в области ТБС и первой по частоте причиной в случае множественных операций. В целом же, профильные научные публикации последних лет свидетельствует об отчетливой тенденции увеличения во всем мире общего числа и, соответственно, доли инфекционных осложнений после эндопротезирования ТБС.

Следует отметить, что лечение пациентов с ППИ в области ТБС связано со значительными финансовыми и временными затратами. В Великобритании лечение одного пациента с ППИ приводит к затратам в £ 30 – 50 тысяч [163]. В США же стоимость лечения пациентов с ППИ в 2009 году составила \$ 566 млн. [150]. Согласно исследованию под руководством S.Klousche инфекционная ревизия ТБС стоит в 3,6 раза больше первичной артропластики и в 2,5 раза больше асептической ревизионной операции соответственно [145].

Кроме того, многие отечественные и зарубежные исследователи отмечают важную социальную значимость инфекции протезированного сустава [19, 148]. Она обусловлена, прежде всего, существенным снижением возможностей самостоятельно передвигаться у профильных пациентов, что негативно влияет на состояние здоровья, особенно у пожилых людей и часто приводит к депрессии и даже к суицидальным мыслям [189]. Длительный период лечения, а также необходимость постоянно навещать пациентов обсуждаемого профиля и ухаживать за ними определяют неизбежные дополнительные затраты их родственников [167].

В систематическом обзоре литературы L.Rietbergen et al. [186] сообщили о статистически значимом снижении качества жизни пациентов с ППИ ТБС. При суммарной оценке опросников SF – 36, SF – 12, WOMAC, EQ-5D и HOOS было показано существенное и достоверное снижение качества жизни больных, прошедших традиционное двухэтапное лечение при обсуждаемой патологии.

Перипротезная инфекция тазобедренного сустава является существенным фактором ранней смертности у пациентов обсуждаемого профиля [81, 225]. Группа исследователей под руководством J.A.Browne [86] сравнила показатели смертности в течение 90 дней среди групп пациентов, подвергшихся санирующей операции с удалением эндопротеза и других общехирургических вмешательств. Показатели смертности были статистически выше у пациентов с ППИ после ревизионной операции, чем среди пациентов после каротидной эндартерэктомии, простатэктомии и трансплантации почки (отношение шансов 2,1 – 12,5;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, перипротезная инфекция в области ТБС является тяжелым осложнением широко распространенных операций эндопротезирования. Достоверное увеличение количества пациентов с указанной патологией в последние годы связано, прежде всего, с неуклонным ростом количества выполняемых операций первичной артропластики ТБС, а также с неизбежным нарастанием числа ревизионных вмешательств, при которых риск рассматриваемого осложнения особенно высок. Отмеченная негативная тенденция приводит к существенному снижению качества жизни и росту инвалидизации все большего количества профильных пациентов, а в ряде случаев может стать причиной их ранней смертности [118, 172]. Это неизбежно приводит к увеличению финансовых затрат на лечение больных с обсуждаемой патологией и существенным негативным социальным последствиям.

## **1.2. Факторы риска развития ППИ.**

Причины возникновения инфекционного процесса в области имплантированного искусственного сустава традиционно подразделяют на две группы [138, 174]. К первой из них относят ряд факторов, связанных с организмом самого пациента (макроорганизмом) и, прежде всего, его соматический статус [41, 66]. Согласно данным мета-анализов по факторам риска инфекционных осложнений после эндопротезирования такие заболевания как сахарный диабет, инфекция мочевыделительной системы, ВИЧ-инфекция, хронические болезни почек в стадии декомпенсации, а также морбидное ожирение значительно повышают риск ППИ после

первичного эндопротезирования ТБС [63, 146, 149]. Известно также, что существенное влияние на исход эндопротезирования оказывают предшествующие оперативные вмешательства в области ТБС и посттравматический артроз [76, 182]. Согласно проведенным исследованиям, эти факторы достоверно увеличивают вероятность развития ППИ.

Вторую группу факторов риска связывают с операционными условиями. В частности, ряд исследователей анализировали подготовку операционного поля, обстановку в операционной, хирургическую одежду и инструментарий, детали хирургической техники, особенности послеоперационного ведения раны и послеоперационного периода с целью выявить ключевые позиции, значимо влияющие на исходы эндопротезирования и, в частности, риск развития инфекционных осложнений в операционной ране [95, 183, 206].

По причине многообразия и сложности нерешенных вопросов в 2013 и в 2018 годах в Филадельфии (США) были проведены согласительные конференции по скелетно-мышечной инфекции [46, 47]. Итогом проделанной работы стал капитальный труд, обобщивший материалы указанных конференций с разработкой факторов риска по всем направлениям научного поиска.

Необходимо отметить, что факторы риска ППИ после первичного эндопротезирования ТБС изучены достаточно подробно, но постоянно обновляются. Зарубежные авторы под руководством J.Parvizi [141] разработали прогностическую модель развития ППИ. После изучения 63 факторов на представительной выборке пациентов (n=1438) был создан «калькулятор риска». Каждый фактор имеет свой удельный вес в виде количества баллов, по сумме которых возможно оценить риск развития ППИ. Детальное планирование оперативного вмешательства по артропластике ТБС и индивидуализированный подход к лечению пациентов позволяют минимизировать риск инфекционных осложнений.

### **1.3. Классификации перипротезной инфекции.**

Перипротезная инфекция обоснованно считается гетерогенным мультифакторным заболеванием [30, 36, 174]. В связи с многочисленными факторами риска,

множеством клинических проявлений и сложностями в диагностике различные исследователи на протяжении нескольких последних десятилетий пытались оценить все разнообразие обсуждаемой патологии и систематизировать накопленные знания в виде различных классификаций. При этом для оценки ППИ учитывали ее локализацию, возможные пути инфицирования, характер инфекционного возбудителя, время манифестации инфекционного процесса и состояние окружающих мягких тканей.

В частности, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) в 1992 году разработал критерии инфекции области хирургического вмешательства [125]. При этом перипротезная инфекция была отнесена к инфекциям хирургической раны. В свою очередь, она была разделена в зависимости от распространения инфекционного процесса на поверхностную (с вовлечением только кожи и подкожной жировой клетчатки) и глубокую (в случаях проникновения под собственную фасцию с поражением мышц и других глубинных анатомических структур). Отечественные рекомендации по профилактике хирургической инфекции также используют данный тип деления инфекционного процесса [13].

Кроме того, в зависимости от пути инфицирования инфекцию разделили на экзогенную и эндогенную инфекцию. При этом экзогенному пути соответствует контакт с инфицированной внешней средой или предметом, а к эндогенному пути относят гематогенное распространение патогенных микроорганизмов [13]. Помимо этого, имеется классификация ППИ по возбудителю, которая, по сути, является этиологической и выделяет соответственно Грам(+) и Грам(-) микрофлору, а также смешанные микст-инфекции [4, 223].

Следует отметить, что весьма ценными для клинической практики представляются интегральные классификации, основанные на времени манифестации ППИ. В частности, по предложению M.V.Coventry (1975) все инфекционные осложнения артропластики делятся на ранние (до 3 месяцев), отсроченные (в период от 4 месяцев до 2 лет) и поздние, клинический дебют которых отмечается спустя 3 и более лет после проведения операции [105].

Другая группа исследователей под руководством А.Trampuz [157] традиционно делит ППИ на острую и хроническую. Инфекция может быть как экзогенной (послеоперационной), так и эндогенной (гематогенной) для обеих типов. Ключевым понятием является зрелость биопленки, которую считают незрелой при острой инфекции и зрелой при хроническом течении ППИ. Причем именно данный фактор является ключевым для определения хирургической тактики, а именно, возможности сохранения эндопротеза [21, 75, 82].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает классификация ППИ, разработанная в 1996 году D.T.Tsukayama et al. [209]. В ней существуют 4 градации, разделяющие ППИ по времени, прошедшему от операции эндопротезирования до клинической манифестации инфекционного процесса. К первому типу, в частности, относят острую послеоперационную инфекцию, возникшую в первые 4 недели после операции. Второму типу соответствует поздняя хроническая инфекция с манифестацией в период от 4 недель до одного года после эндопротезирования сустава. При манифестации инфекционного процесса позже годовичного срока ППИ считают отсроченной инфекцией с гематогенным механизмом инфицирования. Четвертому же типу ППИ по рассматриваемой классификации соответствует положительный посев патогенных микроорганизмов, полученных из операционной раны во время ревизионного оперативного вмешательства, проведенного по показаниям, не связанным с инфекцией.

В целом, анализ профильных научных публикаций показал, что к настоящему времени существует множество классификаций перипротезной инфекции, учитывающих различные ее стороны. Однако наиболее популярными и востребованными практическими хирургами являются те из них, которые характеризуют ППИ интегрально с учетом времени ее манифестации, с которым связывают также различные механизмы инфицирования. Именно такие классификации, например – рассмотренная выше система D.T.Tsukayama et al. (1996), являются своеобразным фундаментом для выбора методов диагностики ППИ и разработки алгоритмов хирургического лечения профильных пациентов. При этом другие классификации, учитывающие характер возбудителей инфекции и чувствительность

патогенных микроорганизмов к антибиотикам, механизмы и глубину распространения инфекционного процесса, наличие и число рецидивов после проведенного лечения, а также степень патологических изменений различных тканей в области операционной раны являются ценными дополнениями, которые также используются в клинике для решения диагностических и лечебных задач.

#### **1.4. Современные лечебные алгоритмы по ведению пациентов с ППИ в области ТБС.**

Современные подходы к комплексному лечению пациентов с ППИ в области ТБС основываются на накопленном клиническом опыте и новых научных достижениях и выражаются в концентрированной форме в виде алгоритмов выбора лечебной тактики. При этом в настоящее время наиболее широко используются лечебные алгоритмы [16, 59], основывающиеся на классификации типов ППИ по D.T.Tsukayama et al. (1996). Указанная классификация является общепризнанной в ортопедическом сообществе и, несмотря на определенную условность, позволяет целенаправленно выбирать рациональную тактику хирургического лечения.

Для первого типа ППИ, согласно опубликованным лечебным алгоритмам, предлагается ревизионная операция с сохранением эндопротеза ТБС, но с заменой его отдельных модульных компонентов [117, 176, 208]. Для выполнения такой операции считается необходимым соблюдение следующих критериев: стабильная фиксация эндопротеза, отсутствие свищевого хода, установленный микробиологический диагноз, высокая чувствительность микроорганизма к антибиотикам и отсутствие сепсиса [102, 199].

Хирургическая тактика для второго типа ППИ предполагает удаление эндопротеза и последующую одно- или двухэтапную его замену [100, 155]. При этом выбор между одноэтапным и двухэтапным лечением активно обсуждается в профильных научных публикациях [121, 144, 216, 221]. Следует отметить, что одноэтапное ревизионное эндопротезирование при ППИ ТБС второго типа имеет потенциальные положительные стороны в сравнении с двухэтапной методикой: снижение количества послеоперационных осложнений, смертности, более раннее

восстановление функции конечности, увеличение качества жизни пациента и снижение затрат на лечение [83, 114].

С другой стороны рецидив инфекционного процесса после одноэтапного лечения встречается в диапазоне от 2% до 18% случаев согласно систематическому обзору литературы, выполненным группой авторов под руководством F.S.Nadad [205]. Невозможность контролировать инфекционный процесс после одноэтапной замены обрекает пациента на двухэтапное лечение с увеличением его итоговой продолжительности и большим риском повторного рецидивирования.

Показаниями к одноэтапному ревизионному эндопротезированию ТБС при ППИ второго типа являются: верифицированный возбудитель с хорошей чувствительностью к антибиотикам, адекватный мягкотканый покров и высокая сохранность костной ткани в области оперативного вмешательства, а также достаточная компенсация соматического статуса пациента [91, 120, 177]. Следует особо отметить, что при несоответствии указанным критериям отбора лечебный алгоритм рекомендует проведение двухэтапного лечения [128].

Двухэтапное хирургическое лечение рассматриваемой группы пациентов считается в ортопедическом сообществе «золотым стандартом» [94, 180]. При этом ревизионные вмешательства делятся на два этапа. В ходе первого из них выполняют радикальную хирургическую обработку раны, удаление всех компонентов эндопротеза и цементной мантии при её наличии, после чего устанавливают антимикробный спейсер [88, 92, 123]. В случае купирования инфекционного процесса таким пациентам выполняют второй этап хирургического лечения, предполагающий удаление спейсера и реимплантацию эндопротеза [42, 190, 211].

При третьем типе ППИ, когда инфекционный процесс манифестируется через год или более после артропластики, его обоснованно считают острым гематогенным по характеру инфицирования. При этом оперативное лечение стараются провести максимально быстро, а его объем зависит от продолжительности острой фазы нагноительного процесса. В частности, в случаях продолжительности острой фазы менее одной недели считается возможным выполнение ревизионной операции с сохранением основных компонентов эндопротеза. Однако при про-

лонгации процесса более недели в условиях формирования зрелой микробной биопленки хирургическая тактика меняется в пользу удаления эндопротеза и этапного лечения пациентов [75, 152].

Необходимо отметить, что пациенты с третьим типом ППИ представляют наибольшую сложность в лечении и требуют максимальных финансовых затрат среди всей совокупности больных с инфекцией протезированного тазобедренного сустава [31, 35, 176]. Зачастую дебют активной фазы инфекционного процесса в таких случаях пропускается самими больными и лечебными учреждениями. Поэтому на этап госпитализации в профильные стационары они поступают с хронической инфекцией, длительно функционирующим свищевым ходом в проекции ТБС и стойким болевым синдромом.

Лечение данной группы пациентов требует серьезного оснащения клиники и лаборатории, наличия антибиотиков и мультидисциплинарной команды, включающей ортопеда-травматолога, микробиолога, клинического фармаколога и реабилитолога [39, 67, 215]. Известно также, что хронический инфекционный процесс склонен к рецидивированию, приводит к резкому снижению качества жизни больных, длительной нетрудоспособности и высокой смертности [77, 139].

Четвертый тип перипротезной инфекции по рассматриваемой классификации предполагает наличие положительной интраоперационной находки во время ревизионного эндопротезирования суставов по поводу асептической нестабильности или других неинфекционных причин в виде роста патогенных микроорганизмов на специальных бактериологических средах [78, 192]. В основе лечения пациентов с этим типом ППИ лежит длительная антибактериальная терапия с учетом особенностей выявленного микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам [9, 184].

Таким образом, современные лечебные алгоритмы для пациентов обсуждаемого профиля разработаны преимущественно на базе классификации ППИ по D.T.Tsukayama et al. (1996) и признаны, за исключением отдельных дискуссионных вопросов, большинством специалистов ортопедического сообщества. Указанные алгоритмы позволяют выполнять хирургические вмешательства и воздей-



ствовать на инфекционные агенты с учетом известных патофизиологических особенностей инфекционного процесса и, в частности, фактора зрелости микробных биопленок. Однако в случаях развития рецидивов ППИ хирургическая тактика не имеет подробно разработанных и согласованных алгоритмов выбора, которые активно обсуждаются в настоящее время в специальной научной литературе.

### **1.5. Хирургическая тактика при развитии рецидива ППИ.**

Эффективность купирования инфекционного процесса отличается при разных типах ППИ и оперативных вмешательствах. Согласно исследованиям эффективность сохранения эндопротеза при I типе ППИ варьирует от 50 до 100% [80, 117, 199]. Эффективность одноэтапного ревизионного эндопротезирования при ППИ ТБС составляет 75% – 95% [113, 121, 219].

По данным различных авторов доли эффективного купирования инфекционного процесса после выполнения двухэтапной методики лечения пациентов с ППИ в области ТБС варьируют в большом диапазоне – от 65% до 100% [36, 44, 79, 99]. Такой большой разброс в частоте эрадикации ППИ в области ТБС, наиболее вероятно, связан со сложным многофакторным течением инфекционного процесса вокруг установленных имплантатов, а также с различными методиками и сроками оценки результатов лечения больных обсуждаемой группы. Эффективность лечения ППИ при 4 типе ППИ составляет около 90% [209].

Поэтому тактические подходы к лечению этой группы больных до сих пор активно изучаются, а общепризнанный лечебный алгоритм отсутствует [85, 142]. В обсуждаемых клинических ситуациях развития рецидива хронического инфекционного процесса после выполнения первого этапа хирургического лечения ППИ в области ТБС пациентам могут выполняться различные оперативные вмешательства: переустановка антимикробного спейсера, резекционная артропластика, в том числе – с замещением имеющегося дефекта тканей осевым лоскутом из латеральной широкой мышцы бедра [57] и даже экзартикуляция в тазобедренном суставе [170].

Из консервативных методов лечения таким пациентам при невозможности выполнить радикальное хирургическое вмешательство предлагается длительная супрессивная антибиотикотерапия, сопровождаемая формированием фистулы для оттока гнойного отделяемого [98, 209]. При этом в настоящее время выбор лечебной тактики остается за хирургом, так как каждая из упомянутых выше лечебных методик имеет ограниченные показания.

Переустановка антимикробного спейсера в области тазобедренного сустава является наиболее частым видом оперативного вмешательства в обсуждаемых клинических случаях [142, 204]. При этом методика двухэтапного хирургического лечения ППИ, по сути, становится многоэтапной, а промежуточными этапами являются операции по переустановке спейсера. Данные зарубежных авторов свидетельствуют о том, что такая лечебная тактика имеет свои недостатки. Так, по данным М.М.Gomez et al. (2015) [116], переустановка антимикробного спейсера была выполнена в 11,9% случаев после выполнения первого этапа хирургического лечения пациентов с ППИ в области ТБС. Причинами переустановки явились: рецидивирующая перипротезная инфекция – 73%, проблемы с заживлением операционной раны – 15%, нежелательная миграция ранее установленного антимикробного спейсера – 10%, а также перимплантные переломы – 3%. При этом у трети пациентов (33,3%), перенесших переустановку антимикробного цементного спейсера на фоне ППИ в области ТБС, развился второй рецидив хронического инфекционного процесса.

Другой применяющийся метод – резекционная артропластика тазобедренного сустава предполагает удаление эндопротеза без последующего эндопротезирования пораженного тазобедренного сустава [164, 194]. Данная операция известна в ортопедическом сообществе как операция Girdlestone. В 1925 году британский хирург G.Girdlestone предложил выполнять резекцию головки бедренной кости при лечении пациентов с туберкулезным кокситом [115]. В последующем ортопеды стали называть резекционную артропластику именем хирурга, который предложил принципиально новый метод лечения глубокой инфекции в области ТБС [103, 159]. Целью данного вмешательства является формирование неоартроза

между бедренной и тазовой костями, который фиксируется образующимися вокруг рубцами, обеспечивая опорность нижней конечности при стоянии и ходьбе. По данным различных авторов эффективность эрадикации ППИ в области ТБС после выполнения такой операции варьирует от 70% до 80% [59, 194].

С целью повышения эффективности купирования инфекционного процесса после резекционной артропластики тазобедренного сустава при рецидивах ППИ отечественными авторами НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена была предложена и успешно внедрена в клиническую практику методика дополнительного замещения дефектов тканей в области пораженного тазобедренного сустава посредством транспозиции островкового лоскута, формируемого из латеральной широкой мышцы бедра и перемещаемого на постоянной питающей сосудистой ножке, включающей нисходящую ветвь латеральной огибающей бедренную кость артерии и сопутствующие одноименные вены [55, 56]. Эта операция обеспечивает, с одной стороны, заполнение глубоких полостей в области операционной раны и дренирование раневого экссудата через автономную кровеносную систему пересаженного мышечного лоскута, а, с другой стороны, привносит в зону реконструкции надежно кровоснабжаемую мышечную ткань, способствующую подавлению инфекционного процесса за счет доставляемых в реципиентную область клеток иммунной системы [7, 187]. Благодаря этому, в ряде случаев удалось справиться с тяжелыми случаями хронической рецидивирующей ППИ в области ТБС, а доля стойкой ремиссии инфекционного процесса у прооперированных пациентов повысилась до 96% [32].

Однако, функциональный результат после успешного купирования инфекционного процесса в области ТБС разочаровывает как пациентов, так и хирургов. В результате проводимого лечения у пациентов сохраняется значительная хромота, дискомфорт в области сустава и необходимость в постоянном использовании дополнительной опоры.

Еще одна исследовательская группа российских ортопедов из НМИЦ ТО им. Г.А.Илизарова предложила дополнять резекционную артропластику тазобедренного сустава при ППИ наложением аппаратов внешней фиксации по методу

Г.А.Илизарова [25, 143]. Данный метод обеспечивает стабильность костных фрагментов и коррекцию механической оси нижней конечности, а также создает возможности для частичной нагрузки прооперированной нижней конечности. По данным этих авторов контроль над ППИ удалось достичь в 85% всех изученных ими случаев хронической рецидивирующей инфекции в области ТБС. Однако небольшое количество наблюдений, представленных указанными авторами, пока не позволяет сделать окончательные выводы об эффективности данной методики лечения пациентов обсуждаемого профиля.

Экзартикуляция бедра в тазобедренном суставе рассматривается в настоящее время в качестве «операции отчаяния», но все же не исключается из арсенала хирургических методик при рецидивирующей ППИ. Показаниями для выполнения такого вмешательства являются следующие жизнеугрожающие состояния: сепсис, газовая гангрена и некротизирующий фасциит. В частности, в 1980 году C.G.Fenelon et al. [110] использовали данный метод хирургического лечения у 11 пациентов с тяжелой рецидивирующей инфекцией мягких тканей в области тазобедренного сустава, значимой потерей костной ткани и выраженными сосудистыми нарушениями. Несмотря на радикальность и эффективность данной методики в отношении эрадикации ППИ, в современном ортопедическом сообществе такая операция рассматривается как исключительная мера и выполняется лишь по жизненным показаниям [111, 220].

В целом, по результатам анализа опубликованных научных работ можно сделать вывод о том, что хирургическая тактика при развитии рецидивов перипротезной инфекции в области тазобедренного сустава не согласована профильными специалистами и не имеет единого и проверенного стандарта лечения. В реальной клинической практике проводится целый ряд различных оперативных вмешательств, эффективность которых изучена, чаще всего, недостаточно, а показания к применению не обоснованы специально проведенными исследованиями. Кроме того, не определено влияние на исходы лечения различных местных факторов, к которым, прежде всего, следует отнести локализацию и выраженность костных дефектов в области тазобедренного сустава, сроки и эффективность дре-

нирования послеоперационной раны. Все эти неясные к настоящему времени вопросы, безусловно, требуют проведения дополнительных научных исследований.

### **1.6. Факторы риска развития рецидива ППИ.**

Рецидив инфекционного процесса при перипротезной инфекции можно сравнить с развитием рецидива в онкологии. В случае возникновения повторной клинической картины инфекционного процесса все усилия предыдущего этапа лечения нивелируются, а пациент и доктор возвращаются к исходной точке при значительной затрате физических, эмоциональных и финансовых усилий.

Следует отметить, что вопросы, посвященные профилактике рецидивов ППИ в области ТБС весьма скудно отражены в современной ортопедической литературе. Согласно оригинальному исследованию Лю Бо (2014), к факторам риска развития рецидива у пациентов с хронической ППИ ТБС после выполнения санации с установкой спейсера следует отнести микробные ассоциации, С-реактивный белок ( $>15$  мг/л), СОЭ ( $>35$  мм/ч), индекс массы тела ( $>28$ ), тип ранее перенесенной операции [36].

Известно, что вирулентность бактерий и их чувствительность к антибиотикам во многом определяют эффективность лечения пациентов с ППИ [10, 161]. В частности, наличие в операционной ране грамм отрицательных Грам(–) микроорганизмов с высокой степенью резистентности к антибиотикам является важным предиктором рецидивирующего течения ППИ [6, 224]. Кроме того, согласно проведенным исследованиям, полимикробная микрофлора значимо увеличивает риск развития рецидива ППИ в сравнении с монокультурой возбудителя [84, 214].

Предшествующие оперативные вмешательства в области ТБС предрасполагают к развитию инфекции. Данная взаимосвязь доказана для первичной артропластики, которой могли предшествовать корригирующие остеотомии, фиксация перелома шейки бедренной кости и другие вмешательства.

В случае развития ППИ saniрующая операция может оказаться третьей или четвертой по счету в области ТБС. В результате хирург сталкивается со сложной

клинической ситуацией – несколько обширных рубцов, отсутствие запаса подкожно-жировой клетчатки, нередко один или несколько свищевых ходов. На рентгенограммах встречаются как первичные, так и ревизионные конструкции эндопротезов.

Необходимо напомнить, что влияние имеющихся дефектов различных тканей при ППИ в области тазобедренного сустава на рецидивы инфекционного процесса, а также возможные варианты замещения таких дефектов в ходе хирургических операций являются сложными и недостаточно изученными вопросами, по которым в профильной научной литературе имеются лишь единичные публикации [33, 124, 195]. Известно, что современные конструкции эндопротезов ТБС позволяют восполнять даже выраженный дефицит костной ткани в области вертлужной впадины и в проксимальном отделе бедренной кости в ходе ревизионного эндопротезирования [96, 107].

Однако при развитии ППИ после удаления таких массивных металлоконструкций остаются обширные полости, трудно поддающиеся радикальной хирургической обработке. Кроме того, считается, что эффективность санации инфекционного очага при выполнении первого этапа хирургического лечения пациентов с ППИ с установкой антимикробного спейсера напрямую связана с радикальностью удаления нежизнеспособных и инфицированных тканей [17]. При этом величина костных дефектов после удаления инфицированных компонентов эндопротезов может влиять на качество выполнения первого этапа лечения ППИ. Кроме того, в результате проведения такой хирургической обработки неизбежно увеличиваются дефекты различных тканей и, в том числе – костной [72, 104]. Особенно большие костные дефекты наблюдаются у пациентов с рецидивами ППИ в области ТБС. Однако влияние величины и локализации костных дефектов на эффективность хирургического лечения пациентов обсуждаемого профиля изучено совершенно недостаточно, что, безусловно, требует проведения новых целенаправленных исследований.

Наличие костной раны неминуемо приводит к формированию гематомы. Известно, что послеоперационная гематома сопутствует любым хирургическим

вмешательствам, а ее объем является мультифакторным показателем, который зависит от степени травматизации различных тканей, системной тромбопрофилактики и гемостатической терапии, а также от использованных локальных методов гемостаза [1, 50]. Использование средств системной тромбопрофилактики с целью снижения риска фатальной тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) является во всем мире стандартным подходом к периоперационному ведению пациентов, подвергающихся ортопедическим операциям на крупных суставах конечностей [50, 185, 192].

В настоящее время не подвергается сомнению положение о том, что системная тромбопрофилактика оказывает комплексное положительное воздействие на итоговую кровопотерю при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава [69]. Однако протокол периоперационного ведения пациентов с перипротезной инфекцией не отличается от такового при стандартном эндопротезировании ТБС. При этом дозировки антикоагулянтов и гемостатиков у пациентов, оперирующихся по поводу ППИ в области ТБС, рассчитаны на стандартные условия и не учитывают факторов риска со стороны инфицированной раны с соответствующими нарушениями локального гемостаза. В исследовании Зиатдинова Б.Г. с соавт. установлено, что у пациентов с ППИ в области ТБС достоверно выше склонность к гиперкоагуляции и тромбоцитозу относительно пациентов с коксартрозом, что требует, по мнению авторов, проведения более длительного режима профилактики ТЭЛА [21] относительно асептической ревизии.

Для предотвращения нагноения гематом и их удаления из операционной раны используют различные дренажные системы, которые функционируют у профильных пациентов обычно в сроки до 4 суток после оперативного вмешательства [51, 203]. Следует отметить, что формирование гематомы в операционной ране у пациента с ППИ в области тазобедренного сустава, с одной стороны, можно рассматривать как резервуар для размножения патогенных бактерий и причину возникновения рецидивов инфекционного процесса в рассматриваемых случаях [101].

С другой стороны, дренирование в течение нескольких суток на фоне введения антикоагулянтов увеличивает объем общей кровопотери, что приводит к необходимости в переливании крови [34, 213]. Также дренажи снижают локальный антимикробный эффект спейсера за счет выведения большего количества антибактериального препарата с геморрагическим отделяемым [136]. Наконец, длительно функционирующий дренаж может являться «входными воротами» для госпитальной флоры и причиной реинфицирования операционной раны [214]. Согласно исследованию П.М.Преображенского с соавт. сохранение дренажей при лечении ППИ коленного сустава в срок 4 – 7 дней повышает относительный риск развития рецидива ППИ в 2 раза, а дренирование больше недели приводит к рецидиву почти в 7 раз чаще [48].

До настоящего времени отсутствует единый взгляд на необходимость и сроки дренирования послеоперационной раны у пациентов в ППИ в области тазобедренного сустава. Кохрановский обзор литературы, выполненный под руководством М.Д.Рокер в 2007 году, рассмотрел 36 рандомизированных исследований [179], включивших опыт лечения 5464 ортопедических пациентов, и пришел к заключению, что использование дренажей для асептических вмешательств не снижает частоту развития инфекционных осложнений, но значительно повышает необходимость в переливании аллогенной крови.

По данным Р.М.Тихилова с соавт. [58] отказ от использования дренажных систем после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава в комплексе с модификацией системы тромбопрофилактики позволил снизить интраоперационную кровопотерю и потребность в аллогенной гемотрансфузии в 2,2 раза. Однако в условиях инфекционного процесса при ППИ отказ от дренирования послеоперационной раны не имеет научного обоснования и совершенно недостаточно освещен в профильной научной литературе.

Периоперационное ведение пациентов с ППИ остается дискуссионным вопросом. Несмотря на обнадеживающие результаты отмены дренирования в асептических условиях, дренажи традиционно применяются в ходе лечения профильных пациентов. Современное состояние проблемы требует новых данных об их



эффективности и коррекции схем тромбопрофилактики с учетом существующих особенностей.

### **1.7. Место локальной антибактериальной терапии в лечении пациентов с ППИ в области ТБС.**

Комплексный подход к лечению пациентов с хронической ППИ в области ТБС предполагает выполнение радикальной хирургической обработки инфекционного очага и проведение интенсивной антибактериальной терапии [42, 68]. При этом ревизия пораженного инфекцией сустава включает в качестве обязательного этапа такого оперативного вмешательства непременно удаление всех установленных имплантатов.

Целесообразность такого подхода при длительно протекающей хронической инфекции обусловлена формированием на поверхности установленных компонентов искусственных суставов «зрелых» микробных биопленок, которые не поддаются воздействию антибиотиков [3, 174]. Известно, что sessильные патогенные микроорганизмы в составе сложной биологической структуры, каковой является зрелая микробная биопленка, способны вырабатывать вещества, ограничивающие проникновение антибактериальных препаратов вглубь биопленки [138, 198]. Кроме того, микробы в составе биопленок способны замедлять свой метаболизм, в результате чего становятся более устойчивыми к антибиотикам и факторам иммунной защиты организма [5, 37].

Поэтому системная антибиотикотерапия, обычно назначаемая профильным пациентам, направлена на эрадикацию свободноживущих форм патогенных микроорганизмов и фрагментов разрушенных микробных биопленок. При этом необходимо использовать высокие дозы антибиотиков, позволяющие им проникать в область пораженного тазобедренного сустава и создавать в области очага инфекции достаточно высокие концентрации, которые обеспечивают необходимое антимикробное воздействие [10, 130]. Однако такие концентрации антибиотиков при системном введении в организм пациентов могут приводить к целому ряду нежелательных побочных эффектов: развитию нефро- и гепатотоксических явле-

ний, а также к нежелательным местным реакциям аллергического характера [14, 15]. Кроме того, для длительной системной антибактериальной терапии, как правило, требуется катетеризация одной из центральных вен, что создает ряд неудобств для пациентов и повышает риск тромбоэмболических осложнений.

С учетом сказанного, многие исследователи указывают на необходимость применения у пациентов с ППИ в области ТБС локальной антимикробной терапии, которая способна постоянно обеспечивать на протяжении длительного временного периода высокие концентрации антибиотиков в инфекционном очаге без риска развития нежелательных системных последствий [74, 147]. При этом по современным представлениям антимикробные препараты целесообразно доставлять к пораженному суставу на различных носителях, обеспечивающих длительное выделение лечебных средств в необходимых лечебных концентрациях [74, 201].

В историческом плане локальное использование антибиотиков в травматологии и ортопедии в составе оригинального носителя – костного цемента впервые описал в 1970 году немецкий ортопед Н.W.Buchholz, который несколько позднее – в 1981 году представил успешные результаты одноэтапного ревизионного эндопротезирования ТБС при перипротезной инфекции с использованием импрегнированного антибиотиками костного цемента [87]. Данная публикация, по сути, дала старт новому направлению в лечении пациентов с перипротезной инфекцией – локальной антимикробной терапии (ЛАМТ), которая лишена отрицательных эффектов системной антибактериальной терапии и активно разрабатывается в последние годы многими исследователями. На данный момент материалы для ЛАМТ подразделяют на две большие группы: нерассасывающиеся и биодеградируемые носители [8, 165].

К нерассасывающимся носителям относят, в частности, традиционный полиметил-метакрилатный костный цемент, в который добавляют различные антибиотики. В настоящий момент импрегнация костного цемента антибиотиком стала рутинной практикой [24, 197]. Существуют официальные торговые марки костного цемента с фабричным добавлением гентамицина или ванкомицина. Несмотря на отсутствие консенсуса по данному вопросу, многие ортопеды исполь-

зуют костный цемент с антибиотиком для профилактики ППИ при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов, имеющих определенные факторы риска обсуждаемого инфекционного осложнения [93, 135].

Еще более часто костный цемент с антибиотиками применяется при выполнении первого этапа двухэтапного хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области ТБС. При этом из насыщенного антибиотиками цемента изготавливают специальные спейсеры, способные заполнить обширные тканевые дефекты в области пораженного сустава [28, 39]. Данные конструкции, созданные на основе полиметилметакрилатного костного цемента с добавлением антибиотиков, помимо замещения «мертвого пространства» после удаления компонентов эндопротезов, создают локальное депо антибиотика в очаге инфекционного процесса [2, 40]. Кроме того, они способны создавать необходимые условия для сохранения движения в пораженном суставе, что благоприятно сказывается на состоянии мышц пораженной нижней конечности и облегчает реабилитацию пациентов с обсуждаемой патологией и улучшает функциональный результат второго этапа реэндопротезирования [22, 200].

Спейсеры, изготовленные фабричным способом, называют преформированными. Отличительной особенностью таких спейсеров является возможность продолжительного выделения ими антибиотиков в эффективных концентрациях без существенной потери механической прочности костного цемента [100, 105, 181]. Однако, длительное существование преформированных спейсеров в области ТБС ассоциировано с развитием остеолита вертлужной впадины.

Во всем мире чаще используют спейсеры, изготовленные вручную, непосредственно в ходе операций, что связано с меньшими финансовыми затратами [22, 40]. Однако, данный вид спейсеров не лишен недостатков. Только около 10 – 15% от затраченной дозы антибиотика способно попасть в ткани операционной раны из поверхностных слоев спейсера, изготовленного ручным способом [222]. В связи с этим период высвобождения антибиотика в высоких концентрациях из цементного спейсера существенно ограничен, а его эффективная элюция проис-

ходит обычно только на протяжении нескольких суток с момента имплантации [156, 161].

Любой спейсер является временной конструкцией, которая в дальнейшем подлежит удалению. При этом извлечение костного цемента из операционной раны неизбежно связано с дополнительной потерей костной ткани в области инфекционного очага [126, 151]. Перечисленные выше недостатки спейсеров из нерасасывающегося костного цемента переориентировали научный поиск в последние годы в сторону биорезорбируемых носителей (скаффолдов) антимикробных средств [49, 156].

В настоящее время данная группа материалов представлена следующим образом: костные аллографты, биокерамические изделия, а также различные синтетические полимеры [8, 52].

Костные аллографты, насыщенные растворами антибиотиков, начали активно изучаться с начала XXI века. В частности, E. Wits et al. (2004) [218] исследовали импрегнацию аллокости нетилмицином в эксперименте. Несколько позже в 2008 – 2009 годах H. Winkler указал на возможность одноэтапного лечения ППИ в области ТБС с использованием импрегнированных антибиотиком костных аллотрансплантатов [216, 217].

Другой перспективной группой биорезорбируемых материалов со свойствами депо антибиотиков являются различные биокерамические соединения. Среди них в травматологии и ортопедии активно используются различные соединения сульфатов и фосфатов кальция. Известно, что такие вещества обладают свойствами остеокондуктивности, то есть способны формировать в процессе биодеградации «каркас» для образования новой костной ткани в области имеющихся костных дефектов [29].

Сочетание обсуждаемых соединений из группы биокерамики с антибиотиками открыло новые возможности в лечении ортопедических инфекций и, в частности – ППИ. Известно, что W. T. Jia et al. [133] в 2010 году изучали в эксперименте импрегнированный тейкопланином сульфат кальция. Вначале *in vitro* была прослежена элюция тейкопланина, которая сохранялась до 29 суток, а создавае-

мые концентрации антибиотика превышали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для метициллинрезистентных стафилококков (MRSA) в течение 21 дня.

Затем был проведен эксперимент *in vivo* на модели кроликов с остеомиелитом, вызванным MRSA. При этом в группе с комбинацией системного и локального применения тейкопланина удалось добиться ремиссии инфекционного процесса у всех экспериментальных животных. Однако у производных сульфата кальция отмечена цитотоксичность, которая может приводить к стойкому раневому отделяемому из операционной раны [89].

Указанного недостатка лишены производные фосфата кальция. Помимо низкой цитотоксичности кальцийфосфатные соединения обладают определенными остеоиндуктивными свойствами и способны активировать факторы остеогенеза [210]. Кроме того, они могут обеспечивать длительную (на протяжении нескольких недель) элюцию антибиотиков. В частности, J.L. Jiang et al. (2012) [134] продемонстрировали в эксперименте на кроликах перспективность применения нанокристаллических гранул фосфата кальция, насыщенных ванкомицином, которые позволили локально создать необходимую локальную МПК для подавления роста MRSA на протяжении 12 недель.

Еще одной группой веществ, перспективных для местного лечения перипротезной инфекции, считаются биodeградируемые полимеры, которые активно применяются в клинике при лечении пациентов с остеомиелитом. В частности, для этих целей была предложена, запатентована и используется в клинической практике комбинация коллагена с антибиотиком гентамицином. О.П.Живцов и В.Н.Митрофанов (2012) успешно применяли коллагеновую губку, импрегнированную гентамицином, для лечения пациентов с полостной формой хронического остеомиелита [38]. Исследование В.П.Волошина с соавт. выявило снижение частоты рецидивов при лечении пациентов с ППИ в области ТБС и КС при использовании данного депо антибиотика [18].

Материалы на основе полигликолевой и полимолочной кислоты применялись в качестве биodeградируемых скаффолдов для насыщения антибиотиками в

экспериментах на кроликах, у которых моделировали остеомиелит. Помимо этого, V.Uskoković et al. (2013) изучали в эксперименте наноразмерный фосфат кальция с покрытием из поли- D,L-лактидакогликолида в качестве носителя клиндамицина и показали, что этот антибиотик выделяется в ткани экспериментальных животных в достаточно высокой концентрации на протяжении 30 суток [211].

Особый интерес представляют биорезорбируемые гели на основе гиалуроновой кислоты и поли-D-L-лактида. Группа европейских исследователей под руководством L.Drago и C.Romano продемонстрировала использование геля, изготовленного *ex tempore*. Добавления различных антибиотиков позволило создавать эффективную антимикробную концентрацию в эксперименте *in vitro* [108, 188]. Далее в ходе эксперимента *in vivo* на модели кролика образцы геля продемонстрировали свою биосовместимость. В ходе мультицентрового исследования в 2017 году антимикробный гель хорошо зарекомендовал себя в качестве меры профилактики ППИ при первичном и ревизионном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов [90, 160].

Возможность сочетания нескольких эффектов в одной биорезорбируемой композиции является будущим развитием ЛАМТ. У пациентов с хронической ортопедической инфекцией воспаленные ткани имеют повышенную кровоточивость в связи с активацией медиаторов воспаления и повышением проницаемости сосудистой стенки. Следует также учитывать, что saniрующие операции при ППИ сопряжены с массивной интраоперационной кровопотерей и стойкой послеоперационной анемией у профильных пациентов. Именно поэтому возможность сочетания антимикробного и гемостатического эффектов представляет особый научный интерес.

В целом, анализ имеющихся научных публикаций показал, что локальная антимикробная терапия является современным быстро развивающимся и весьма перспективным направлением в лечении пациентов с ППИ в области ТБС. При этом основными векторами современного научного поиска по обсуждаемому направлению являются создание и клиническая апробация новых биodeградируемых скаффолдов, способных без существенного вреда для окружающих тканей

длительное время (на протяжении нескольких недель) постоянно выделять необходимые для достижения лечебного эффекта высокие концентрации различных антимикробных средств. Совершенно недостаточно изучены перспективы местного использования некоторых гемостатических средств, в частности – препарата транексамовой кислоты при выполнении saniрующих операций. Проведение соответствующих научных исследований по перечисленным нерешенным вопросам имеет, на наш взгляд, хорошие перспективы в плане улучшения показателей эффективности лечения пациентов с ППИ в области ТБС.

Транексамовая кислота зарекомендовала себя как эффективный препарат для коррекции интраоперационной кровопотери в хирургии [127]. Данное лекарство активно используется в гинекологии для борьбы с послеродовым кровотечением [109, 173]. В урологической практике назначение транексама позволяет уменьшить кровопотерю при операциях на предстательной железе [132, 166]. В ЛОР-практике транексамовая кислота используется для местного лечения при остром носовом кровотечении [70, 122].

В травматологии и ортопедии транексамовая кислота также активно используется для профилактики кровотечения [62, 202]. По данным Р.М.Тихилова с соавт. (2012) рутинное использование этого препарата при системном введении позволило значимо снизить уровень интраоперационной кровопотери при эндопротезировании ТБС [62]. Зарубежные исследования подтверждают высокую гемостатическую активность данного препарата и целесообразность его применения для профилактики кровопотери при первичной и ревизионной артропластике крупных суставов [175, 178].

Отечественные и иностранные исследователи оценивали эффективность транексамовой кислоты при введении в полость ТБС после первичного эндопротезирования. По данным Д.Б.Борисова ученым удалось снизить объем дренажной кровопотери [12]. Согласно материалам S.Alshryda, частота переливаний аллогенной крови снизилась на 20% при интраартикулярном введении данного препарата [71]. Однако локальное применение транексамовой кислоты для уменьшения объ-

ема послеоперационной гематомы в ортопедической практике изучено недостаточно.

Известные терапевтические эффекты транексама позволяют рассматривать его в качестве действенного средства для снижения кровоточивости тканей в послеоперационной ране. При этом особенно важно, что, согласно инструкции по применению, препарат транексамовой кислоты обладает, помимо гемостатического, также и противовоспалительным эффектом, обусловленным подавлением синтеза медиаторов воспаления. Это свойство может оказаться весьма ценным при ППИ в ране, в которой протекает хронический инфекционный воспалительный процесс. Поэтому местное использование препарата транексамовой кислоты с учетом его известных полезных свойств представляется весьма перспективным и, несомненно, требует дальнейшего изучения.

### **1.8. Резюме.**

Обобщая основные итоги проведенного анализа профильных научных публикаций, следует отметить несомненную актуальность нерешенной к настоящему времени проблемы лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава. Она определяется устойчивым ростом в последние годы количества случаев инфекционных осложнений после артропластики ТБС, который обусловлен как увеличением количества операций первичного эндопротезирования, так и возрастанием доли и абсолютного числа ревизионных вмешательств, при которых риск возникновения перипротезной инфекции существенно выше. Важным обстоятельством в этой связи является также отсутствие в последние годы существенного прогресса в улучшении результатов лечения пациентов с ППИ в области ТБС, что связано с рядом нерешенных вопросов.

Среди таких вопросов, прежде всего, следует выделить недостаток новых подходов к проведению локальной антимикробной терапии при перипротезной инфекции, обоснованных соответствующими экспериментальными и клиническими исследованиями. В частности, в научной литературе отсутствуют необходимые сведения о возможностях и эффективности применения новых биодегра-



дируемых субстратов, обладающих антимикробными и гемостатическими свойствами, что требует их дальнейшего изучения.

Кроме того, по нашему мнению, недостаточно обоснованы современные дифференцированные подходы к периоперационному ведению больных с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава. Отсутствует четкая регламентация использования у таких пациентов конкретных схем тромбопрофилактики и кровосбережения. А вопросы необходимости и продолжительности дренирования операционных ран после saniрующих операций, выполненных у пациентов рассматриваемого профиля, не согласованы специалистами и, несомненно, подлежат целенаправленному исследованию в будущем.

Необходимо также отметить отсутствие действенных мер по профилактике рецидивов перипротезной инфекции в области ТБС после выполнения различных этапных операций. При этом в профильной научной литературе практически нет публикаций, посвященных выявлению факторов риска развития рецидивов перипротезной инфекции. В частности, совершенно не изучен вопрос влияния локализации и размеров костных дефектов на риск рецидивирования обсуждаемого инфекционного процесса.

Все перечисленные выше нерешенные вопросы, несомненно, перспективны для дальнейшего изучения. Их положительное решение, на наш взгляд, будет способствовать повышению шансов на выздоровление у весьма сложной категории пациентов с ППИ в области ТБС, улучшению качества их жизни и возвращению надежды восстановить полноценные движения в пораженном суставе посредством операций ревизионного эндопротезирования. Поэтому они послужили основанием для выбора цели и постановки задач нашего диссертационного исследования.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **2.1. Общая характеристика проведенного исследования.**

Диссертационное исследование проведено на базе 4-го отделения гнойной хирургии и научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена». Оно включает два взаимосвязанных раздела – клинический с ретро- и проспективной частями и экспериментальный.

В ретроспективную часть клинического исследования были включены 316 пациентов с ППИ в области ТБС, которые были пролечены в 4-ом отделении гнойной хирургии клиники ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» в 2012 – 2015 годах. При этом основным критерием включения в данное исследование была впервые выполненная saniрующая операция по поводу глубокой перипротезной инфекции, включавшая полное удаление вертлужного и бедренного компонентов эндопротеза, радикальную обработку инфекционного очага и установку антимикробного спейсера из костного цемента.

При этом учитывали и сравнивали следующие показатели: пол, возраст, костные дефекты в области вертлужной впадины (ВВ) и в проксимальном отделе бедренной кости (БК) по классификации W. Parrosky и по разработанной оригинальной рабочей классификации (ОРК), тип ППИ по классификации D.T.Tsukayama et al. (1996). [209], возбудители ППИ, сроки ожидания saniрующей операции после манифестации инфекции, а также наличие рецидива инфекционного процесса после saniрующих операций. Анализ проводили для выявления факторов риска развития рецидива хронического инфекционного процесса.

В проспективную часть клинического исследования были включены 120 пациентов с ППИ в области ТБС, которые были пролечены в 4-ом отделении гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена». Всем этим пациентам был выполнен первый этап двухэтапного хирургического лечения, включавший удаление эндопротеза и установку антимикробного спейсера из костного цемента. Пациенты проспективной клинической части были разделены на 4 группы с учетом

использованной схемы периоперационного ведения: срока функционирования дренажной системы и использованной у них схемы тромбопрофилактики (ТП).

При этом были исследованы следующие показатели: ранние исходы лечения, возбудители ППИ, объем дренажного отделяемого в послеоперационном периоде, объемы и типы имевшихся костных дефектов, а также ряд клинических и биохимических параметров анализов крови: концентрация С-реактивного белка (СРБ), уровень гемоглобина, количество эритроцитов. Помимо этого, всем пациентам проспективной клинической части выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей через 12 дней после операции для выявления тромбозов глубоких вен (ТГВ). Четвертая клиническая группа была сформирована после проведения экспериментальной части исследования.

Экспериментальный раздел работы был проведен на базе вивария научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, отделения патологической анатомии и лаборатории микробиологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена». Четыре серии экспериментов были выполнены на 23 лабораторных крысах и 22 кроликах.

В предварительной части эксперимента был установлен оптимальный состав новой полимерной композиции (НПК) на основе поливинилпирролидона, гентамицина и транексама. Далее было изучено время остановки паренхиматозного кровотечения из стандартной экспериментальной раны печени у крыс.

В основной части эксперимента НПК была апробирована на костной ране подвздошной кости кролика. Далее была создана экспериментальная модель имплантат-ассоциированной инфекции бедренной кости у кролика. После погружения в изучаемый раствор всем подопытным животным была имплантирована инфицированная спица в канал бедренной кости. После выведения животных из эксперимента были изучены клинико-морфологические изменения в костномозговом канале вокруг введенных инфицированных спиц.

Группа IV проспективной части клинического исследования была сформирована после разрешения Локального этического комитета НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена. Вместе с модифицированной схемой тромбопрофилактики и коротким

сроком дренирования операционной раны (на протяжении одних суток) у пациентов этой группы применялась НПК, разработанная в ходе эксперимента. Полученные результаты были обобщены и использованы для сравнения с другими клиническими группами для оценки эффективности различных схем периоперационного ведения пациентов изученного профиля.

## 2.2. Материалы клинического исследования.

### 2.2.1. Материалы ретроспективной части клинического исследования.

В ретроспективную часть клинического исследования были отобраны 316 пациентов, прошедших лечение в 4-ом отделении гнойной хирургии клиники ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» в 2012 – 2015 годах. Критериями включения пациентов явились: первичная санация, удаление эндопротеза и установка антимикробного спейсера из полиметилметакрилата (ПММА). Критериями исключения были острая перипротезная инфекция и IV тип по D.T. Tsukayama. Данные для проведения анализа получали из медицинской документации пациентов, регистра эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» и локальной базы пациентов с ППИ в области тазобедренного сустава.

Основными причинами выполнения первичного протезирования были идиопатический и посттравматический артрозы (58%), а также перелом шейки бедренной кости (16%) (n=124; 39%) (табл. 2.1)

Таблица 2.1.  
Структура причин первичного эндопротезирования ТБС.

Этиологический диагноз	N (%)
Идиопатический артроз	124 (39)
Посттравматический артроз	59 (19)
Перелом шейки бедренной кости	52 (16)
Диспластический артроз	44 (14)
Асептический некроз головки	19 (6)
Ложный сустав шейки	11 (3)
Последствие коксита	7 (2)
<b>Итого:</b>	<b>316 (100)</b>

Средний возраст пациентов составил 60 лет, а межквартильный интервал (МКИ) 50 – 69 лет. Женщины (n=172; 55,1%) незначительно преобладали над мужчинами (n=142; 44,9%). Гендерные различия были статистически незначимыми ( $p>0,05$ ).

Результаты лечения пациентов были прослежены и изучены в сроки до 48 месяцев после проведенных saniрующих операций, средний срок наблюдения составил соответственно  $2,1\pm 1,1$  лет.

### **2.2.2. Материалы проспективной части клинического исследования.**

В проспективную часть клинического исследования были включены 120 пациентов с хронической ППИ в области тазобедренного сустава, которые были пролечены в 4-ом отделении гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена». Критериями включения пациентов в проспективную часть были: первичная saniрующая операция с удалением эндопротеза и установкой спейсера. Критериями исключения были: острая ППИ, 3В дефекты вертлужной впадины, а также дефекты бедренной кости типов 3В и 4 по W.Paprosky, IV тип ППИ по D.T.Tsukaуama, риск сердечно-сосудистых заболеваний 4 степени, коагулопатии, наличие тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей в анамнезе. Всем этим пациентам был выполнен первый этап двухэтапного хирургического лечения, включавший удаление всех компонентов эндопротеза и установку антимикробного спейсера из костного цемента на основе ПММА.

Формирование четырех клинических групп проводили последовательно с включением пациентов в группы по мере их заполнения. Пациенты были разделены на 4 группы по 30 человек в зависимости от сроков функционирования дренажной системы и использованной у них схемы тромбопрофилактики (ТП).

В исследовании применяли две схемы ТП. Традиционная схема базировалась на старте ТП до операции. Модифицированную схему использовали после хирургического вмешательства. По длительности работы дренажных систем 3 и 4 суток соответствовали стандартному времени функционирования, а одни сутки – короткому сроку их функционирования, соответственно.

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 нами НПК на фоне модификации ТП и короткого срока дренирования.

Средний возраст пациентов составил 62 года (МКИ 53 – 70) (табл. 2.2). Мужчины (n=69; 57,5%) незначительно ( $p>0,05$ ) преобладали над женщинами (n=51; 42,5%).

Таблица 2.2.

Возрастная и гендерная характеристика  
пациентов проспективной части клинического исследования.

Клинические группы пациентов	Средний возраст	Мужчины	Женщины
	Me (МКИ)	n (%)	n (%)
Группа I, n=30	61 (53 – 70)	16 (53%)	14 (47%)
Группа II, n=30	57 (48 – 68)	19 (63%)	11 (36%)
Группа III, n=30	62 (55 – 68)	18 (60%)	12 (40%)
Группа IV, n=30	63 (57 – 72)	16 (53%)	14 (47%)

Контрольными точками оценки эффективности проведенного лечения были: отсутствие признаков ППИ при поступлении на второй этап лечения и отсутствие признаков ППИ через год после санирующей операции. Под ремиссией инфекционного процесса понимали клиническую ситуацию с отсутствием системных и локальных признаков воспаления, свищей в области ТБС после завершения курса пероральной антибиотикотерапии (АБТ).

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

### **2.3. Материалы экспериментального исследования.**

Экспериментальная часть нашей диссертационной работы проведена на базе вивария, патологоанатомического отделения и лаборатории микробиологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена».

Экспериментальные *in vivo* исследования включали предварительный эксперимент (первая и вторая серии), выполненный на 23 крысах (самцах) породы Wistar, массой 200 – 250 г., и основной (третья и четвертая серии) – проведенной на 22 кроликах обоих полов породы Шиншилла массой 3 – 3,5 кг.

Основной задачей первой и второй серий эксперимента было изучение гемостатического эффекта различных составов для получения оптимальной по эффективности новой полимерной композиции (НПК) на модели паренхиматозного кровотечения из раны печени крыс.

В третьей серии было изучено время остановки кровотечения из стандартной костной раны крыла подвздошной кости у кроликов. В ходе четвертой серии оценивали эффективность разработанной НПК и перифокальные тканевые реакции на экспериментальной модели имплантат-ассоциированной инфекции бедренной кости у кролика.

Эксперимент выполняли в виварии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Council of the European Communities Directive 86/609/EES, Страсбург, 1986) и Приказом МЗ РФ №708Н от 23 августа 2010 года. Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены Локальным этическим комитетом на предмет соответствия этическим принципам.

Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в руководстве The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (ILAR publication, 1996, National Academy Press, 1996). Животные были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Помимо этого, все животные были адаптированы/акклиматизированы в виварии в течении минимум 7 дней до начала введения их в эксперименты.

Животные находились в идентичных условиях кормления и содержания. Крыс содержали в клетках по 7–8 особей, кроликов – по 3 особи в условиях искусственного освещения (по 12 часов темного и светлого времени), принудительной 12-кратной в час вентиляции, при температуре 18 – 26°C и относительной влажности 30 – 70%.

**Подстил.** Использовали коммерческий подстил для грызунов LIGNOCEL (JRS, Germany). Не было контаминации подстилки, способной повлиять на результаты исследования.

**Корм.** Крысы получали стандартный брикетированный корм «Корм для содержания лабораторных грызунов ПК-120» (Россия, ГОСТ), который давался ad libitum в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки. Кормление кроликов производили три раза в день, в рацион кормления входили морковь, капуста, комбикорм с витаминными добавками, вода. Данные о составе и качестве корма от производителя хранятся в документации лаборатории. Не было контаминации корма, способной повлиять на результаты исследования.

**Вода.** Профильтрованная водопроводная вода давалась ad libitum в стандартных стеклянных бутылках по 500 мл с конической пробкой из нержавеющей стали с отверстием в центре. Подготовка воды обеспечивала отсутствие контаминации, способной повлиять на результаты исследования. В лаборатории проводились периодически анализы питьевой воды на микробиологическую контаминацию. Результаты анализов воды хранятся в документации лаборатории.



**Распределение животных по группам.** В экспериментальные группы были отобраны животные без признаков отклонений по внешнему виду и таким образом, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в группе более, чем на  $\pm 10\%$ . На каждое животное заводили отдельную историю болезни. Подробнее формирование экспериментальных групп и непосредственный ход проведенных экспериментов представлены в разделах 2.5.1 и 2.5.2 данной главы.



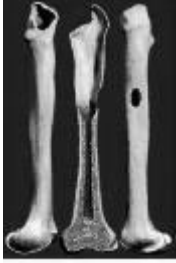


При подготовке к операции, за сутки, кормление прекращали, животные получали лишь воду. Оперативное вмешательство проводили под кетаминным наркозом: крысам – 5% раствор 0,5 мл, кроликам – 5% раствор до 4 мл. Эвтаназию животных производили путем передозировки 20% раствора тиопентала натрия: крысам – 250 мг внутривенно, кроликам – 4,0 г. Все манипуляции над животными проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными.

## **2.4. Методы клинического исследования.**

### **2.4.1. Методы ретроспективной части клинического исследования.**

В основу изучения 316 пациентов, вошедших в ретроспективную часть нашего клинического исследования, был положен рентгенографический анализ размеров костных дефектов в области вертлужной впадины тазовой кости и в проксимальном отделе бедренной кости, которые образовались после удаления эндопротезов ТБС и установки антимикробного цементного спейсера. При этом указанные костные дефекты оценивали, прежде всего, в соответствии с общепринятой классификацией костных дефектов по W.Paprosky, представленной в таблицах 2.3 и 2.4.

Классификация дефектов бедренной кости по W.Paprosky.

Типы дефектов	Иллюстрации	Описание костных дефектов
1	 <p style="text-align: center;">I</p>	Минимальный метафизарный дефект
2	 <p style="text-align: center;">II</p>	Обширный метафизарный дефект, интактный диафиз или минимальный диафизарный дефект
3А	 <p style="text-align: center;">IIIA</p>	Обширный метафизарный дефект и диафизарный дефект с сохранением над истмусом не менее 4 см кортикальной кости
3В	 <p style="text-align: center;">IIIB</p>	Обширный метафизарный дефект и диафизарный дефект с сохранением над истмусом менее 4 см кортикальной кости
4	 <p style="text-align: center;">IV</p>	Обширный метафизарный дефект с отсутствием опорного диафиза в проксимальном отделе бедренной кости

Классификация костных дефектов в области вертлужной впадины по W.Paprosky.

Типы дефектов	Иллюстрации	Описание костных дефектов			
		Вертикальная миграция центра ротации	Остеолиз седалищной кости	«Фигура слезы»	Линия Келера
1		Минимальная	Отсутствует	Интактна	Интакта
2A		Невыраженное	Незначительный	Интактна	Интактна
2B		Умеренное (<3 см)	Незначительный	Умеренный лизис	Интактна
2C		Минимальный или отсутствует	Невыраженный	Умеренный лизис	Умеренно нарушена
3A		Значительная (>3 см)	Умеренный	Умеренный лизис	Не нарушена или умеренно нарушена, но сохранена
3B		Выраженная	Выраженный	Выраженный лизис	Значительно нарушена

Данные предоперационного анализа дополняли интраоперационной картиной, полученной в ходе операции после удаления компонентов эндопротеза. Далее информацию из операционного протокола сопоставляли с данными после-

операционной рентгенографии таза и пораженного сустава. В результате в электронный регистр заносили итоговый результат по классификации W.Paprosky с поправкой на дефекты, сформированные в ходе операции.

Для дальнейшего анализа была предложена оригинальная рабочая классификация костных дефектов, учитывающая степень сочетанного поражения тазовой кости в области вертлужной впадины и бедренной кости в проксимальном ее отделе. В соответствии с этой классификацией все многообразие возможных сочетаний костных дефектов было предложено разделить на две большие группы: равномерные и неравномерные с последующим разделением на 4 типа. (Табл. 2.5).

Таблица 2.5.

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

В группе равномерных костных дефектов были выделены два типа: малые дефекты (тип S) (рис. 2.1. А), при которых на втором этапе лечения профильных пациентов возможна установка стандартных вертлужных и бедренных компонентов эндопротезов ТБС и большие костные дефекты (тип L) (рис. 2.1. Б), при

которых последующее эндопротезирование ТБС возможно только с использованием специальных ревизионных компонентов.

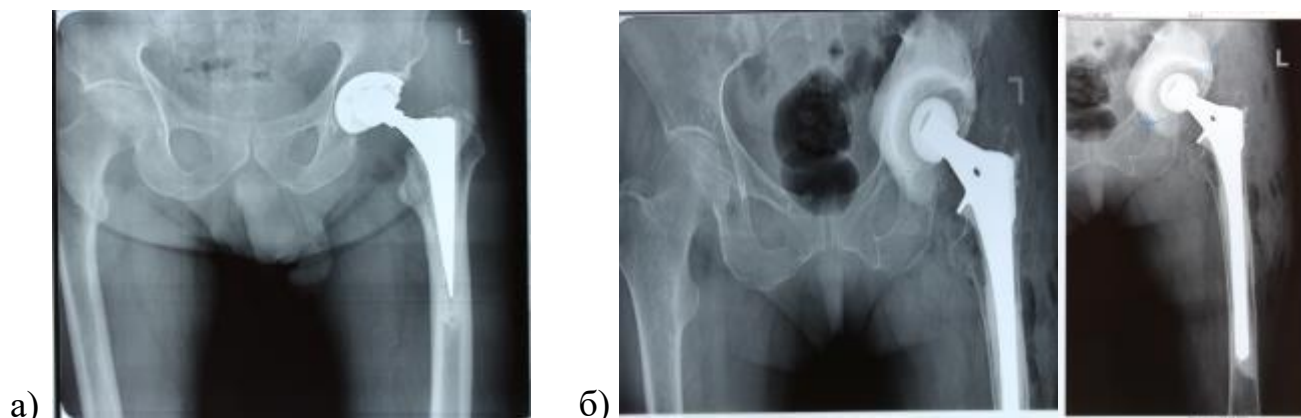


Рис. 2.1. Предоперационные рентгенограммы пациентов с равномерными типами костных дефектов: а) Дефекты 1 ВВ и 1 БК по W.Paprosky, соответствующие дефекту типа S; б) Дефекты 3В ВВ и 3В БК по W.Paprosky, соответствующие дефекту типа L.

В группе неравномерных костных дефектов разделение на подгруппы было проведено с учетом преобладания поражения костной ткани в области вертлужной впадины (тип А) или проксимального отдела бедренной кости (тип F). Соответствующие рентгенограммы пациентов изученного профиля с указанными костными дефектами представлены далее на рис. 2.2.

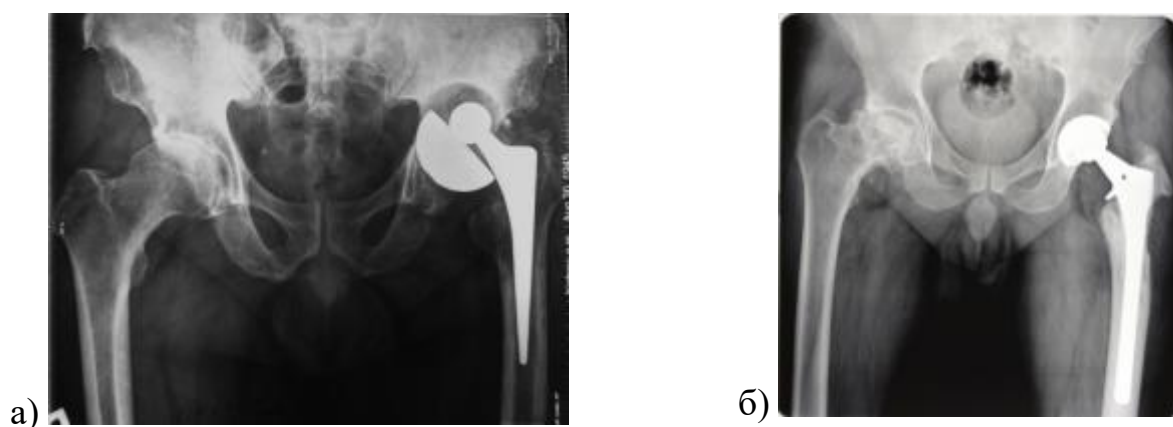


Рис. 2.2. Предоперационные рентгенограммы пациентов с неравномерными типами костных дефектов: а) Дефект 3А ВВ и 2 БК по W. Paprosky, соответствующие дефекту А; б) Дефект типа 2А ВВ и 3В по W. Paprosky, соответствующие дефекту F.

В результате проведенного анализа рентгенограмм профильных пациентов нами была составлена рабочая схема для распределения пациентов по типам дефектов костей согласно ОРК в области ТБС (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Схема соответствия типов костных дефектов по классификациям W. Paprosky и ОРК.

У включенных в исследование пациентов оценивали следующие параметры: половозрастные характеристики, количество асептических ревизий до развития инфекционного процесса в области ТБС, возбудителей ППИ, тип перипротезной инфекции по классификации D.T. Tsukayama, срок от манифестации инфекционного процесса до установки антимикробного цементного спейсера и исход лечения. Классификация перипротезной инфекции по D.T. Tsukayama представлена далее в таблице 2.6.

Классификация перипротезной инфекции по D.T. Tsukayama

Типы инфекции	Название	Сроки между эндопротезированием и манифестацией ППИ
I	Острая послеоперационная	Менее 4 недель
II	Поздняя хроническая	От 4 недель до 1 года
III	Острая гематогенная	Через 1 год и более
IV	Положительная интраоперационная культура	Рост тканевых биоптатов интраоперационно при отсутствии роста до операции

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.

#### **2.4.2. Методы проспективной части клинического исследования.**

В проспективную часть нашего клинического исследования были включены 120 пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава, которые были пролечены в 4-ом отделении гнойной хирургии клиники ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» в 2017 – 2021 годах. Всем этим пациентам вначале выполняли целенаправленный анализ рентгенограмм пораженных тазобедренных суставов по описанной выше методике с целью верификации и классификации имеющихся костных дефектов в области ТБС, что определяло их включение в исследование (см. раздел 2.4.1.).

#### **2.4.2.1. Ход оперативного вмешательства.**

Оперативное вмешательство выполняли в положении на здоровом боку под спинномозговой анестезией. При наличии свищевого хода в полость сустава вводили 10 мл 3% перекиси водорода, подкрашенной 1 мл бриллиантовой зелени.

Доступ к тазобедренному суставу выполняли по ходу предыдущего послеоперационного рубца. После артротомии аспирировали (при наличии) 2 – 3 мл суставной жидкости для бактериологического анализа.

После вывиха эндопротеза выполняли тотальную синовэктомию и поэтапное удаление компонентов эндопротеза. В случае наличия костного цемента, винтов, серкляжей удаляли все вышеперечисленные ортопедические конструкции. При помощи шаровых фрез различного диаметра и костных ложек выполняли радикальную хирургическую обработку раны в области вертлужной впадины и костномозгового канала бедренной кости.

После этапа санации рану промывали следующим образом: 2 литра 3% перекиси водорода, 2 литра 0,05% водного раствора хлоргексидина биглюконата, и 1 литр 0,1% раствора полигексанида. На заключительном этапе операции выполняли установку антимикробного цементного спейсера (АЦС). Антибиотик добавляли с учетом чувствительности к выявленному возбудителю глубокой перипротезной инфекции в соотношении 4 г антибиотика на 40 г костного цемента из ПММА.

При отсутствии массивных костных дефектов (типы L, A, F), интраоперационной кровопотери более одного литра, гнойных затеков в полость малого таза и значительных дефектах мягких тканей в области тазобедренного сустава предпочтение отдавали артикулирующим спейсерам перед блоковидными антимикробными цементными спейсерами.

Санитарующие операции завершали постановкой активной дренажной системы из поливинилхлорида по Редону. Накладывали швы на рану послойно. В случае установки блоковидного антимикробного цементного спейсера в конце операции накладывали деротационный сапожок на оперированную конечность.



#### 2.4.2.2. Схема периоперационного ведения пациентов.

В группе I использовали стандартную схему тромбопрофилактики с введением низкомолекулярного гепарина (НМГ) – дальтепарин натрия 5000 ЕД подкожно за 12 часов до операции, далее в день операции (не ранее чем через 6 часов после ее окончания) и дренирование в течение 3 – 4 дней. В группе II использовали модифицированную схему тромбопрофилактики с НМГ (первое введение не ранее, чем через 12 часов после операции) и дренирование в течение 3 – 4 дней. В группе III применяли модифицированную схему тромбопрофилактики с НМГ (первое введение не ранее чем через 12 часов после операции) и коротким периодом дренирования – на протяжении одних суток. Группа IV была сформирована после получения соответствующего разрешения Локального этического комитета НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена. Вместе с модифицированной схемой тромбопрофилактики и коротким сроком дренирования у пациентов IV группы применяли НПК, разработанную в ходе экспериментальной части исследования.

Со 2-х по 4-е сутки пациенткам всех клинических групп (n=120) назначали НМГ в вышеуказанной дозировке, на 5-е сутки переводили их на прием перорального антикоагулянта — дабигатрана этексилата в дозировке 220 мг в сутки (150 мг – для пациентов старше 75 лет) в течение 30 дней. Механическую тромбопрофилактику проводили при помощи компрессионного трикотажа первого класса, который применяли с первых суток после операции в течение аналогичного приему антикоагулянтов периоду.

Эмпирическую антибиотикотерапию назначали в тех случаях, когда возбудитель ППИ не был идентифицирован на дооперационном этапе. Этиотропная антибиотикотерапия проводилась на основании данных предоперационного бактериологического анализа. Системное введение комбинации антибиотиков начинали со дня операции в течение 10 – 12 суток после операции с переходом на пероральный прием таблетированных форм препаратов в течение 6 недель. При необходимости проводили коррекцию АБТ в соответствии с выделенным из интраоперационного материала возбудителем и его чувствительностью к антибактериальным препаратам.

Локальная антибиотикотерапия основывалась на импрегнации костного цемента антибиотиками. В ходе операции стандартно использовали фабричный костный цемент DePuy CMW 3 Gentamicin, содержащий 1 грамм гентамицина в 40 г сухого вещества. К данному составу в операционной самостоятельно добавляли 4 грамма антибиотика, активного в отношении выявленного до операции возбудителя ППИ. В случае отсутствия данных о возбудителе до операции использовали 4 грамма ванкомицина.

#### **2.4.2.3. Клинико-лабораторные методы исследования.**

В ходе исследования учитывали и анализировали 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.

С целью изучения эффективности кровосбережения при модификации схемы тромбопрофилактики, короткого срока дренирования и НПК были изучены следующие показатели: длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, количество дренажного отделяемого, количество пункционного аспирата, суммарная кровопотеря.

Объем интраоперационной кровопотери определяли по количеству удаленной крови в колбе аспиратора и использованных салфеток за вычетом объема жидкостей, использованных для промывания. Объем дренажного отделяемого определяли в течение всего срока функционирования дренажной системы. Пункционный аспират оценивали в ходе послеоперационных пункций ТБС. Суммарная кровопотеря была посчитана в виде суммы интраоперационной и дренажной кровопотерь. Анализы крови выполняли в центральной клинико-диагностической лаборатории НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена.

Необходимо также отметить, что всем пациентам, включенным в проспективную часть нашего клинического исследования (n=120) на 10 – 12 день после операции выполняли УЗИ вен нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен.

#### **2.4.2.4. Бактериологический анализ.**

Бактериологические исследования проводили в лаборатории микробиологии НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена. Материалом для бактериологического исследования служили дооперационный аспират из очага инфекции, при его получении, тканевые биоптаты (3 – 5 образцов), взятые интраоперационно из разных точек инфекционного очага, а также удаленные компоненты эндопротеза. Тканевые биоптаты помещали во флаконы с одинаковой питательной средой по 4 мл. Удаленные из очага инфекции конструкции помещали в стерильные герметичные пластиковые контейнеры с физиологическим раствором.

После взятия образцы биоматериала доставляли в бактериологическую лабораторию. В лаборатории для исследования биоматериалов применяли метод прямого посева на питательные среды: колумбийский агар, шоколадный агар, агар Шедлера. Конструкции обрабатывали с помощью ультразвука в течение 5 минут при мощности 300 Вт и частоте 40 кГц для получения микробных клеток, которые в дальнейшем культивировали на питательных средах. Исследование биоматериалов от пациентов проводили в соответствии с Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04. 2004). Полученные данные интерпретировали в соответствии с критериями EUCAST.

### **2.5. Методы экспериментального исследования.**

#### **2.5.1. Предварительный эксперимент на крысах.**

##### **2.5.1.1. Условия первой и второй серии экспериментов.**

Предварительный эксперимент состоял из двух серий по остановке кровотечения из паренхиматозной раны у крыс. Цель *первой серии* состояла в отработке оптимальной концентрации транексамовой кислоты (ТК) и поливинилпирролидона (ПВП) в составе разрабатываемой новой полимерной композиции.

Сначала определили минимальное время кровотечения при использовании образцов №1 – 3 с различной концентрацией ТК. Исходя из полученных результатов, наиболее эффективную концентрацию ТК изучили в образцах № 4, 5 и 6,

содержащих разное количество ПВП. По итогам первой серии экспериментов отобрали два образца, содержащих одинаковое количество ТК и различное количество ПВП для второй серии эксперимента (табл. 2.7).

Целью *второй серии* экспериментов было установить наиболее эффективный вариант композиции с различным содержанием ПВП из двух образцов – № 4 и №5. По результатам эксперимента образец 5 показал наименьшее время остановки кровотечения из раны печени крыс и был отобран для основного эксперимента на кроликах.

Таблица 2.7.

Схема предварительного эксперимента.

№ Образца	ТК, мл *	0,9% NaCl, мл	ПВП **, г	Животные	
				Первая серия, n=8	Вторая серия, n=15
1	5	5	–	1	–
2	5	10	–	1	–
3	5	15	–	1	–
4	5	до 10	1	1	5
5	5	до 10	2	1	5
6	5	до 10	0,5	1	–
7	–	15	–	2	5

\*ТК– транексамовая кислота; раствор, содержащий 50 мг\мл;

\*\*ПВП – поливинилпирролидон.

### 2.5.1.2. **Ход операции.**

Эксперимент осуществляли посредством оперативного вмешательства, проведенного под внутривенным наркозом (кетамин, реланиум) в асептических условиях (рис. 2.4. а). После обработки операционного поля у наркотизированных животных выполняли срединную лапаротомию и локализовали малую долю печени. Затем производили ее стандартизованную краевую резекцию, отсекая ножницами фрагмент размерами 1 x 0,5 см (рис. 2.4. б).

В область раны печени прикладывали ватный шарик, смоченный 1 мл тестируемых растворов с гемостатическими свойствами у опытных животных или физиологическим раствором у контрольных животных. Далее определяли время спонтанной остановки кровотечения из стандартной паренхиматозной раны печени крысы. В дальнейшем обрабатывали послеоперационную рану антисептиком и послойно ушивали ее нитью Монамид 2-0. Повязку не накладывали.

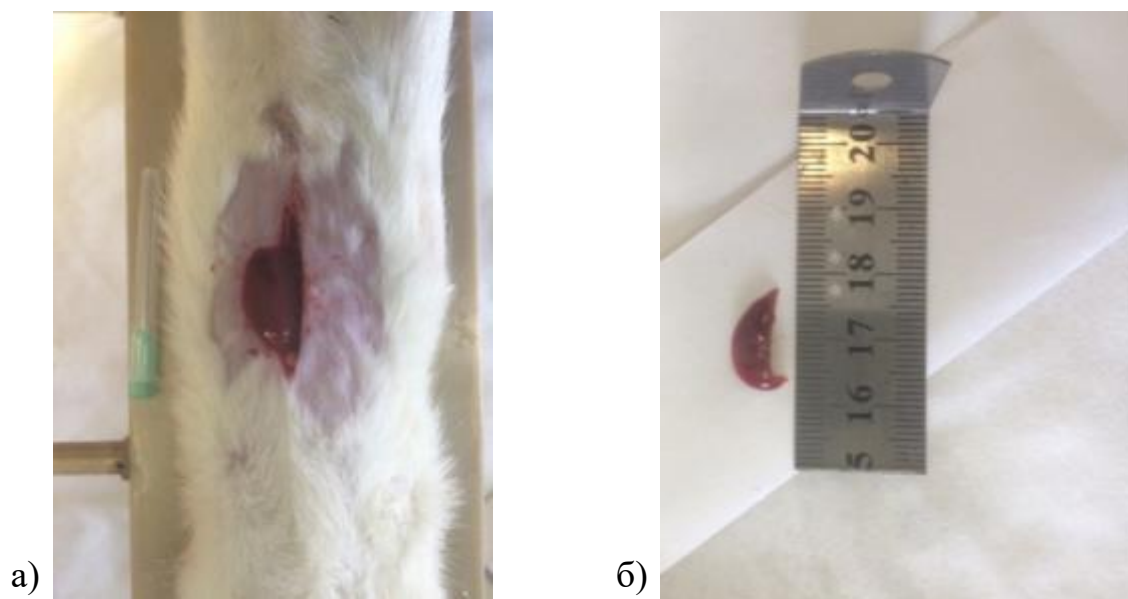


Рис. 2.4. Этапы предварительного эксперимента:

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

## **2.5.2. Основной эксперимент на кроликах.**

### **2.5.2.1. Условия третьей серии экспериментов.**

Основной эксперимент состоял из двух серий и был проведен на кроликах. Целью *третьей серии* была оценка влияния отобранной композиции на эффективность остановки кровотечения из костной раны крыла подвздошной кости кролика ( $n=5$ ). К отобранному образцу № 5 разрабатываемой полимерной гемостатической композиции из второй серии наших экспериментов добавили гентамицин. Итоговый состав полученной новой полимерной композиции включал: – 25 мг транексамовой кислоты; 100 мг поливинилпирролидона; 3,2 мг гентамицина и воду до 1 мл.

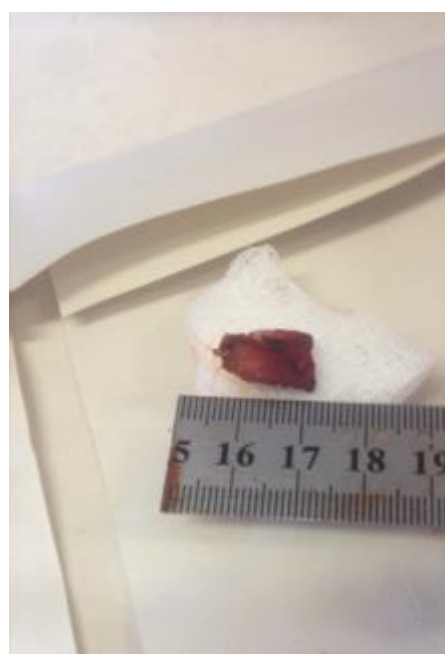
### 2.5.2.2. Ход операции.

Моделирование паренхиматозного кровотечения из губчатой костной ткани осуществляли посредством оперативного вмешательства, которое проводили под внутривенным наркозом (кетамин, реланиум) в асептических условиях. После обработки операционного поля у наркотизированных животных выполняли доступ к обоим крыльям подвздошных костей и локализовали их. Затем производили краевую остеотомию при помощи кусачек Люэра, скусывая стандартный участок крыльев подвздошных костей размерами 1 x 0,7 см, что видно на представленных фотографиях (рис. 2.5. а и 2.5. б).

К сформированным костным ранам у четырех кроликов поочередно слева и справа прикладывали шарик, смоченный 2 мл тестируемого образца НПК или физиологическим раствором. При этом определяли и фиксировали время остановки кровотечения из губчатой костной ткани сформированной раневой поверхности. Далее обрабатывали послеоперационную рану антисептиком и послойно ушивали ее нитью Монамит 2-0.



а)



б)

Рис. 2.5. Этапы основного эксперимента:

а – мобилизация крыла подвздошной кости кролика;

б – удаленный фрагмент крыла подвздошной кости кролика.

### 2.5.2.3. Особенности четвертой серии экспериментов.

Целью *четвертой серии* было изучение клинико-морфологических изменений при использовании новой полимерной композиции на экспериментальной модели периимплантной инфекции бедренной кости кролика. Серия экспериментов была выполнена на 18 кроликах. Всем экспериментальным животным моделировали острую стафилококковую инфекцию бедренной кости в условиях установки предварительно инфицированного имплантата. Опытным животным имплантировали инфицированную спицу, обработанную в НПК, а контрольным животным – спицу, смоченную в физиологическом растворе. После выведения из эксперимента материал отправляли для гистологического исследования.

### 2.5.2.4. Ход операции.

После обработки операционного поля у наркотизированных животных фиксировали левую заднюю конечность. Выполняли послойный разрез в области большого вертела левой бедренной кости. Перфорировали костномозговой канал через верхушку большого вертела бедренной кости спицей Киршнера (диаметр 1,2 мм, длина 3 см), как показано на фотографии (рис. 2.6. а), которую предварительно инкубировали в течение суток в 0,5 мл микробной взвеси суточной культуры *S. aureus* (MSSA)  $10^6$  КОЕ/мл. (рис. 2.6. б). После вскрытия костномозгового канала (рис. 2.6. в) у животных контрольной группы (n=9) инфицированный имплантат извлекали из инкубационной среды и погружали в указанный канал на всю длину спицы (рис. 2.6. г).

Кроликам опытной группы (n=9) имплантировали в канал бедренной кости инфицированную спицу аналогичным образом. Однако перед имплантацией инфицированную спицу погружали на три секунды в 2 мл изучаемой полимерной антимикробной гемостатической композиции. Далее непосредственно из раствора спицу вводили в костномозговой канал, как показано на фотографии (рис. 2.6). После основного этапа обрабатывали послеоперационную рану антисептиком и накладывали адаптационные швы нитью Монамит 2-0. Повязку не накладывали.

Животные обеих групп получали системную антибиотикотерапию в объеме: цефтриаксон 250 мг в сутки внутримышечно в течение 7 дней.

На 14-е, 21-е и 28-е сутки после операции предварительно наркотизированных животных выводили из эксперимента передозировкой 20% тиопентала натрия и забирали материал для гистологических исследований. В асептических условиях производили разрез 0,7 – 1,0 см в области большого вертела, остро и тупо выделяли установленные ранее инфицированные металлоконструкции (спицы). Удаленный сегмент бедренной кости помещали в среду с 10% раствором формалина и использовали в дальнейшем для проведения гистологического исследования.

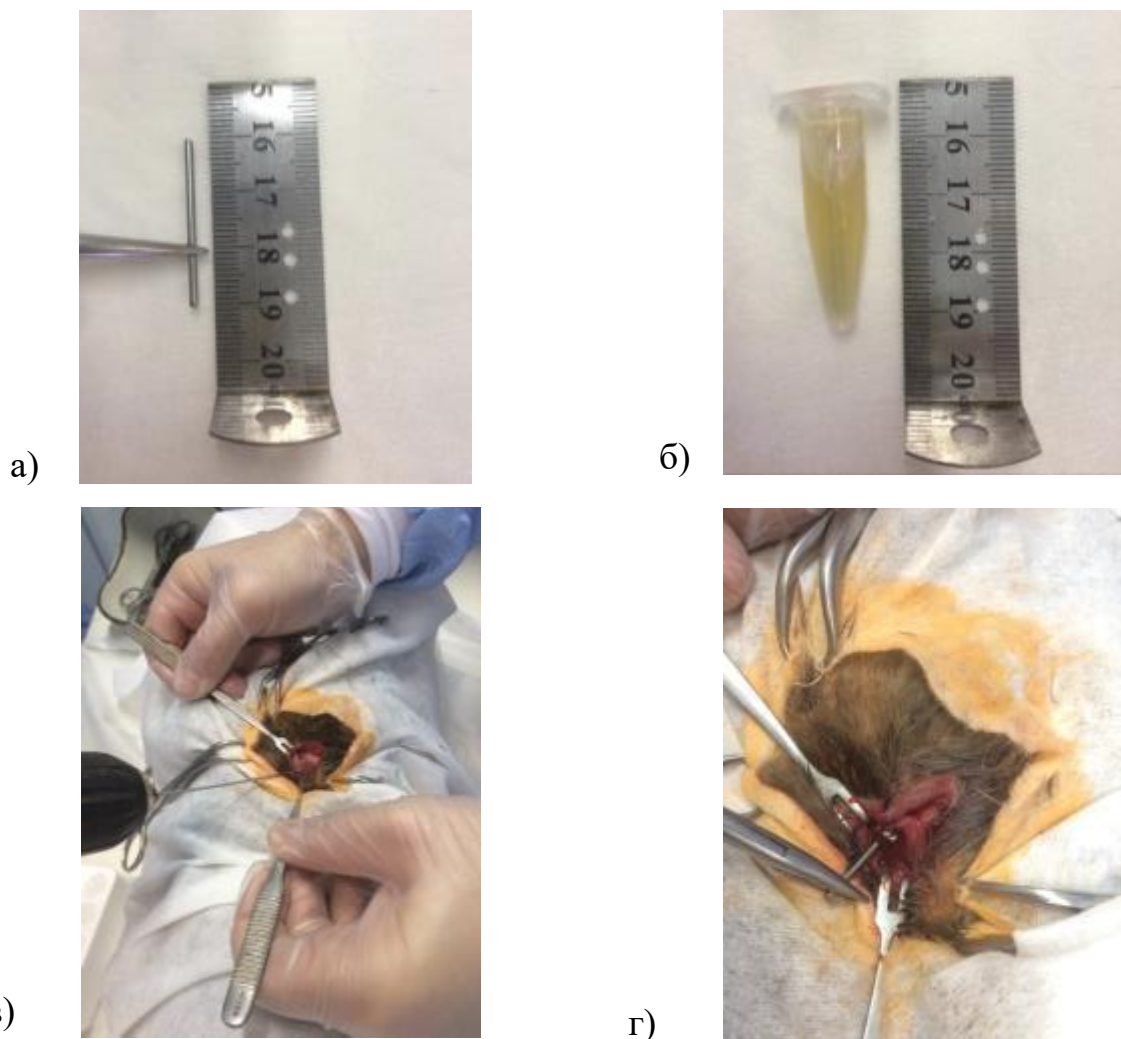


Рис. 2.6. Этапы подготовки и инфицирования канала бедренной кости кролика: а – стерильная спица перед установкой в канал; б – инфицированная спица в микробной взвеси перед установкой в канал; в – вскрытие костномозгового канала бедренной кости; г – имплантация инфицированной спицы.



### **2.5.2.5. Патоморфологический анализ.**

Гистологическое исследование проводили в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена». Экспериментальный материал фиксировали в 10% формалине (рН 7,4), декальцинировали в 25% растворе соли органической кислоты «Трилон Б» в течении 72 часов, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации с использованием установки проводки материала Microm STR-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную станцию Leica (Германия). Гистологические срезы толщиной 5 – 7 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Германия).

Окраску гистологических препаратов проводили гематоксилином и эозином согласно протоколам производителей (Био-Витрум, Россия) с использованием автоматического линейного стейнера Raffaello Advanced (DIAPATH, S.p.A., Италия). Микроскопическое исследование и фотодокументирование проводили с помощью светового микроскопа «Leica» (Германия), оснащенного цифровой камерой «Nikon» (Model E950, Япония) с увеличением 40, 100, 200 и 400 раз.

### **2.6. Методы статического анализа полученных количественных данных.**

Полученные результаты экспериментов и данные пациентов регистрировали в виде электронных таблиц MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США) и обрабатывали с использованием системы Statistica for Windows (версия 10). Для визуализации структуры данных и полученных результатов их анализа применяли графические возможности системы MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США), Statistica for Windows (версия 10).

Анализ на подчинение анализируемых выборок закону нормального распределения проводили тестом Холмогорова-Смирнова. В случаях неподчинения выборки закону нормального распределения в качестве меры центральной тенденции для таких признаков использовали медиану (Me), а в качестве мер рассеяния – нижний и верхний квартили (25–75% МКИ). В случае нормального распределения количественные признаки представляли в виде среднего арифметического (Mcp) и доверительного интервала (ДИ 95%). Сопоставление количест-

венных признаков между группами сравнения проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, который иногда называют критерием Вилкоксона для непарных выборок (Wilcoxon rank sum test).

В тех случаях, когда распределение признаков не отличалось от нормального, полученные данные представляли с помощью среднего арифметического ( $M_{cp}$ ) и 95% доверительного интервала (ДИ 95%), а различия между группами оценивали с помощью T-критерия Стьюдента. Статистический анализ для проверки равенства медиан нескольких выборок выполняли с применением критерия Краскела – Уоллиса.

Для анализа относительных показателей использовали Хи-квадрат. Для оценки риска рецидивов ППИ выполняли расчет относительного риска (ОР, 95%ДИ). Для проверки гипотез о связях между переменными использовали коэффициент корреляции (КК) Спирмена ( $r$ -Spearman's), для которого необходимый объем выборки составляет  $n_1 \geq 5$  и  $n_2 \geq 5$  и соответствие распределения нормальному виду обязательно. Интерпретацию коэффициента корреляции производили, исходя из уровня силы корреляционных связей:

$r > 0,01 \leq 0,29$  – слабая положительная связь,

$r > 0,30 \leq 0,69$  – умеренная положительная связь,

$r > 0,70 \leq 1,00$  – сильная положительная связь,

$r > -0,01 \leq -0,29$  – слабая отрицательная связь,

$r > -0,30 \leq -0,69$  – умеренная отрицательная связь,

$r > -0,70 \leq -1,00$  – сильная отрицательная связь.

Различия показателей принимали за достоверные при  $p < 0,05$ . Результаты полученного анализа представлены в соответствующих таблицах в главах собственных исследований нашей диссертационной работы.

## ГЛАВА III

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИСХОДОВ ПЕРВОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ  
И ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ  
ИНФЕКЦИЕЙ В ОБЛАСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**3.1. Оценка эффективности saniрующих операций при перипротезной инфекции в области тазобедренного сустава.**

В ходе решения первой задачи диссертационной работы была изучена эффективность первой в анамнезе санации с удалением эндопротеза и установкой антимикробного спейсера у пациентов с ППИ в области ТБС, а также типы и исходы последующих saniрующих операций в случае развития у них рецидивов хронической инфекции. Помимо оценки доли пациентов с купированным инфекционным процессом, отдельно учитывали также летальные исходы у профильных пациентов.

Из 316 пациентов, включенных в когорту ретроспективного анализа, отдаленные результаты были изучены у 266 человек. При этом 50 человек были исключены по причине отсутствия с ними телефонной связи и\или данных об их дальнейшем лечении в регистре эндопротезирования и локальном регистре ППИ.

В ходе нашего исследования ППИ в области ТБС считали купированной в случаях успешного выполнения второго этапа хирургического лечения, предполагающего реимплантацию эндопротеза тазобедренного сустава, и\или при отсутствии повторных saniрующих операций любого типа на протяжении всего периода наблюдения.

Случаи рецидивирования инфекционного процесса в области тазобедренного сустава фиксировали при выполнении профильным пациентам повторных saniрующих операций и при выявлении у них локальных и\или системных признаков ППИ, которые выявляли в ходе контрольных осмотров или при телефонном опросе. Эффективность saniрующих операций в плане купирования инфекционного процесса составила 71,8%, что подтверждается данными, представленными в таблице 3.1.

Исходы saniрующих операций с установкой антимиKробного цементного спейсера в ретроспективной когорте пациентов.

Исходы	Количество наблюдений n (%)	Изученные параметры		
		Средний возраст Me (MKИ 95%)	Мужчины n (%)	Женщины n (%)
Ремиссия ППИ	191 (71,8%)	61 (60 – 69)	94 (49%)	97 (51%)
Рецидив ППИ	75 (28,2%)	60 (49 – 67)	40 (53%)	35 (49%)
Итого	266 (100%)	61 (52 – 68)	130 (49%)	136 (51%)

Летальных исходов после первой saniрующей операции с установкой антимиKробного цементного спейсера (АЦС) у пациентов ретроспективной группы выявлено не было. Кроме того, не были установлены связи между развитием рецидивов ППИ в области ТБС с возрастом и полом, которые были вполне сопоставимы у пациентов с рецидивами инфекционного процесса (75 случаев) и с безрецидивным течением послеоперационного периода (191 случай).

Рецидивы ППИ после проведения указанных saniрующих операций были диагностированы в 75 (28,2%) из 266 прослеженных клинических наблюдений. Среди 191 пациента с ремиссией ППИ в 142 случаях (53,4%) был выполнен второй этап оперативного лечения, предполагавший удаление антимиKробного цементного спейсера и реимплантацию эндопротеза ТБС. При этом была установлена высокая эффективность этих операций: купирование глубокого инфекционного процесса было достигнуто у 138 больных (97,2%). Помимо этого, еще 49 (18,4%) пациентов с безрецидивным течением после saniрующей операции продолжали пользоваться установленными антимиKробными спейсерами, отказавшись от второго этапа хирургического лечения.

Далее мы изучили типы дальнейших оперативных вмешательств и исходы лечения 75 пациентов с рецидивами ППИ после первой saniрующей. Сведения о видах и эффективности повторных санаций, проведенных у этих больных, суммированы в таблице 3.2.

Исходы различных повторных saniрующих операций, выполненных по поводу рецидива ППИ в области ТБС.

Повторные saniрующие Операции	Количество операций n (%)	Исходы операций		
		Купирование ППИ n (%)	Рецидивы ППИ n (%)	Летальные исходы, n (%)
РХО с переустановкой АМС	49 (100%)	33 (67,3%)	15 (32,7%)	1 (2%)
ВХО инфицированной раны	20 (100%)	7 (35,0%)	13 (65,0%)	1 (5%)
РХО с мышечной пластикой	6 (100%)	4 (67,7%)	2 (33,3%)	–

РХО – радикальная хирургическая обработка;

ВХО – вторичная хирургическая обработка.

Эффективность первых и повторных saniрующих операций с установкой антимикробных цементных спейсеров оказалась у пациентов сопоставимой, так как доли больных с купированием ППИ в области ТБС различались незначительно ( $p > 0,05$ ) и составили 71,8% и 67,3% соответственно. При этом достоверно более низкая ( $p < 0,05$ ) эффективность в отношении эрадикации инфекционного процесса (35%) была отмечена у пациентов, перенесших операции вторичной хирургической обработки (ВХО) инфицированных ран.

Эффективность мышечной пластики с использованием несвободной пересадки (транспозиции) осевого лоскута из латеральной широкой мышцы бедра ( $n=6$ ; 67,7%), выполнявшейся после радикальной хирургической обработки инфекционного очага в области ТБС, была сопоставима с переустановкой антимикробных цементных спейсеров ( $n=49$ ; 67,3%) при значительно меньшем числе наблюдений.

Среди пациентов с рецидивом ППИ ( $n=75$ ) и повторными санациями отмечено два летальных исхода (2,7%): 1 наблюдение – после РХО с переустановкой антимикробного спейсера и 1 наблюдение – после ВХО инфицированной раны.

В 4 случаях из 266, включенных в данный раздел, после второго рецидива ППИ пациентам была выполнена третья saniрующая операция с переустановкой

второго антимикробного спейсера. В результате в двух случаях удалось добиться успешного купирования ППИ, а в двух других наблюдениях инфекционный процесс очередной раз рецидивировал. При этом один из пациентов умер в возрасте 62 лет на фоне третьего рецидива ППИ в области ТБС.

В целом выполненный анализ результатов saniрующих операций в зависимости от их количества позволил выявить схожую эффективность купирования инфекции при установке первого и второго спейсеров. Выполнение же вторичной хирургической обработки без удаления антимикробного цементного спейсера, напротив, не должно рассматриваться как опция для лечения рецидива ППИ в области ТБС в связи с крайне низкой эффективностью.

### 3.2. Оценка факторов риска рецидивирования ППИ в области ТБС.

В ретроспективной части исследования был проведен анализ следующих факторов, которые могут влиять на риск развития рецидивов ППИ: предшествующие асептические вмешательства, размеры костных дефектов и возбудители ППИ. Дополнительно было изучено влияние длительности инфекционного процесса и типа ППИ на размеры костных дефектов. В результате было выявлено, что предшествующие асептические ревизии в 1,8 раз увеличивают риск развития ППИ (ОР 1,8; ДИ 1,1 – 2,9). Из 266 включенных в исследование пациентов предшествующих операций не было у 240 (90,2%). У каждого десятого пациента (n=26; 9,8%) были зафиксированы асептические ревизии в анамнезе (таб. 3.3).

Таблица 3.3.

Частота рецидива ППИ в зависимости от перенесенных ранее оперативных вмешательств в области ТБС у пациентов ретроспективной когорты.

Асептические операции	Включено пациентов, n	В том числе, с последующими рецидивами, n (%)
Нет	240	57 (23,8%)
Одна и более	26	12 (46,1%)
Итого	266	69 (25,9%)

В ходе дальнейшего анализа было установлено, что операции ревизионного эндопротезирования ТБС до развития ППИ статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) приводили к появлению массивных костных дефектов типа А, F и L (ОР 1,5; 1,3 – 1,8). Поэтому дальнейшее изучение влияния данного параметра на рецидивы инфекции выполняли только у 240 пациентов с ППИ после первичной артропластики ТБС.

### 3.2.1. Структура костных дефектов согласно оригинальной рабочей классификации и их влияние на частоту рецидивов ППИ.

Установлено, что чаще всего у пациентов при первой санирующей операции выявлялись малые равномерные дефекты типа S (44,6%;  $n=107$ ) (рис. 3.1). Вторыми по частоте были костные дефекты с преимущественной локализацией в области вертлужной впадины (28,8%;  $n=69$ ). Случаи с преимущественным поражением бедренной кости и большими равномерными дефектами встречались с относительно равной частотой – 14,6% ( $n=35$ ) и 12,1% ( $n=29$ ), соответственно.

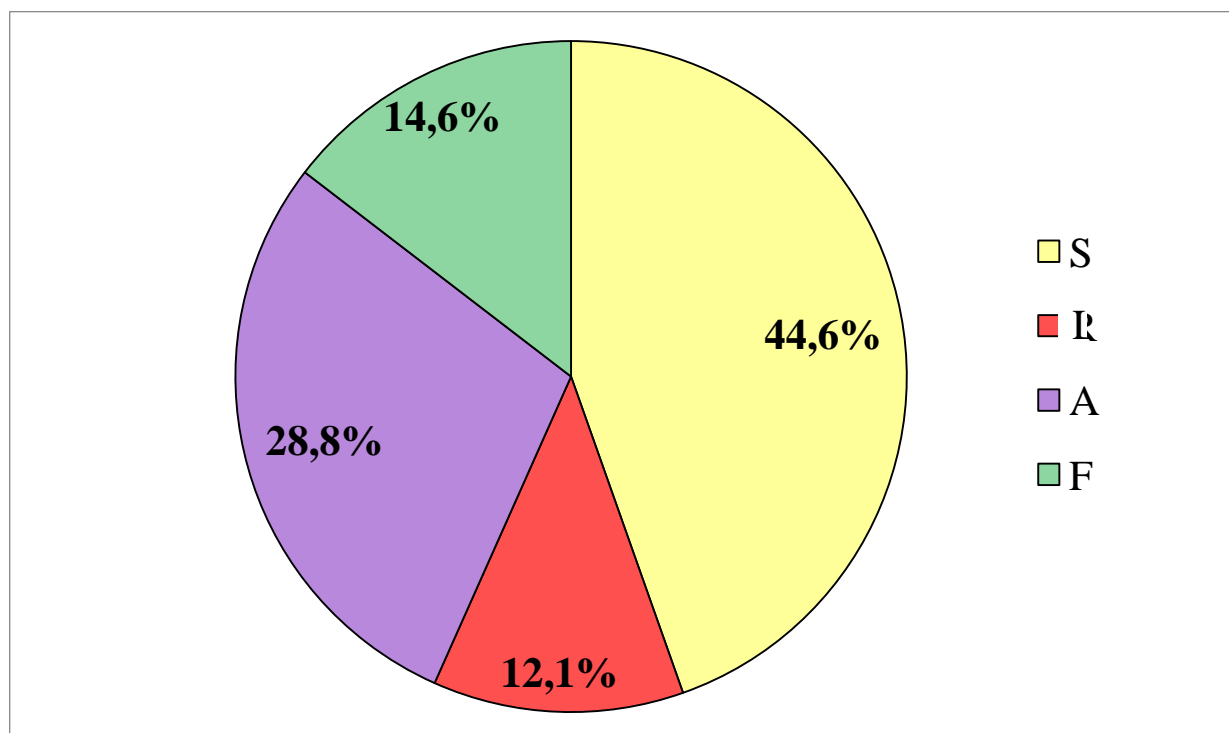


Рис. 3.1. Частота встречаемости костных дефектов различных типов по ОРК у пациентов с ППИ после первичной артропластики ТБС.

Средний возраст пациентов составил около 60 лет (МКИ 50 – 69) вне зависимости от типов костных дефектов. При этом женщины (n=135; 56%) незначительно преобладали над мужчинами (n=105; 44%).

Во всех клинических группах распределение пациентов по полу было относительно равномерным и не имело статистических различий ( $p>0,05$ ) (таб. 3.4).

Таблица 3.4.

Возрастная и гендерная характеристика пациентов с различными костными дефектами на фоне ППИ после первичного эндопротезирования ТБС.

Дефекты по рабочей классификации		Изученные параметры		
		Средний возраст (МКИ 95%)	Мужчины n (%)	Женщины n (%)
Равномерные дефекты	Малые (S), n=107	61 (51 – 69)	49 (46%)	58 (54%)
	Большие (L), n=29	62 (52 – 69)	11 (38%)	18 (62%)
Неравномерные дефекты	Преимущественно вертлужные (A), n=69	59 (46 – 67)	27 (39%)	42 (61%)
	Преимущественно бедренные (F), n=35	61 (53 – 73)	18 (51%)	17 (49%)

После изучения структуры костных дефектов был проведен анализ их влияния на частоту рецидивирования ППИ. Полученные результаты представлены графически на диаграмме (рис. 3.4). В частности, было установлено, что частота рецидивов после санирующей операции у пациентов с большими равномерными костными дефектами типа L была статистически значимо ( $p<0,05$ ) выше (48%), чем у больных с другими типами дефектов (рис. 3.2). Таким образом, у профильных пациентов риск развития рецидивов ППИ при больших равномерных костных дефектах типа L в костях, формирующих тазобедренный сустав, в два раза выше, чем при дефектах типов A, F и S (ОР 2,1; ДИ 1,4 – 3,3;  $p<0,05$ ).



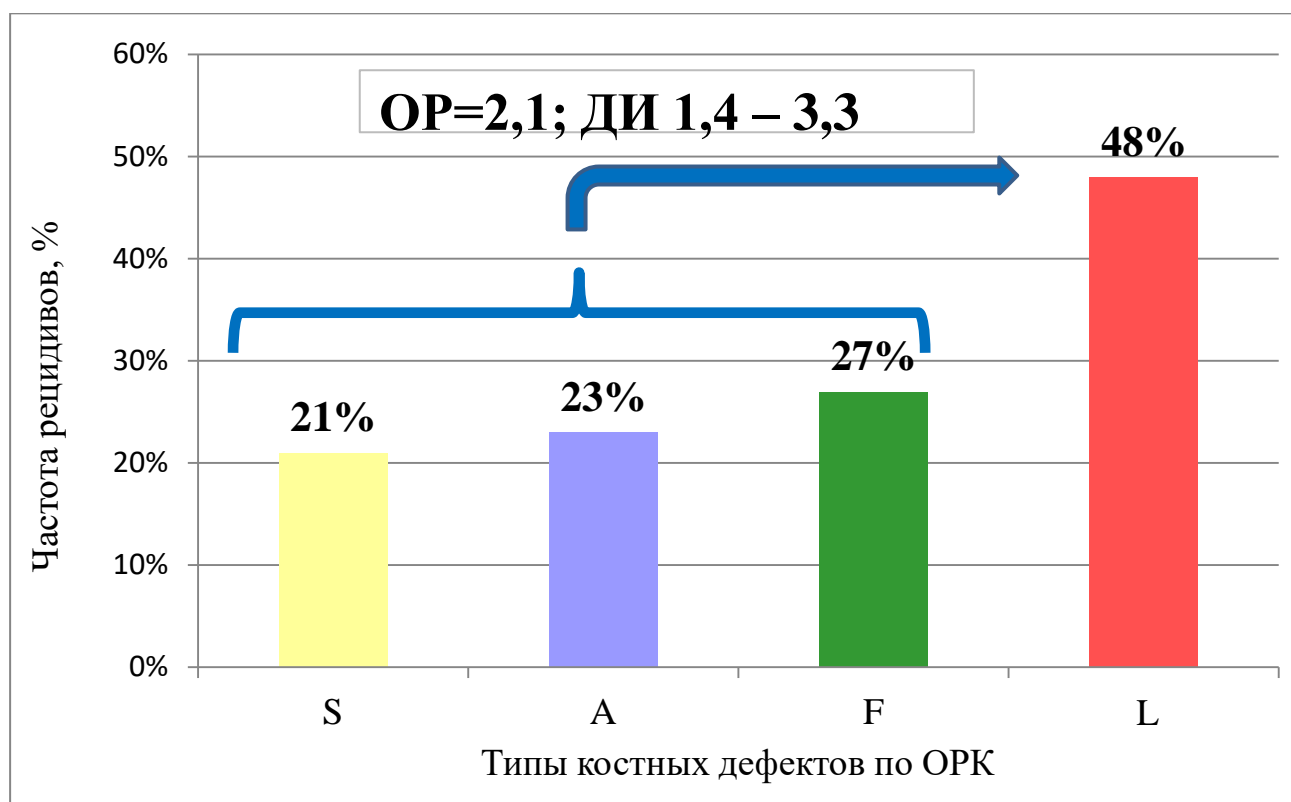


Рис. 3.2. Влияние типа костных дефектов на развитие рецидивов ППИ в области ТБС.

Выявленные нами различия в частоте рецидивирования ППИ могут быть связаны, на наш взгляд, с большей технической сложностью санации и, соответственно, с меньшей эффективностью радикальных saniрующих операций у пациентов с обширными костными дефектами в области ТБС. В частности, значительные разрушения вертлужной впадины зачастую сопровождаются костными дефектами в области ее дна и распространением инфекционного процесса в полость малого таза, что создает ряд трудностей при его радикальной хирургической обработке.

Выраженное разрушение инфекционным процессом проксимального отдела бедренной кости приводит в ходе санации очага ППИ к формированию большой раневой поверхности. Кроме того, следует особо отметить сложности радикальной санации канала бедренной кости при обширных разрушениях в ее проксимальной части. В таких клинических ситуациях инфекционный процесс неизбежно распространяется в дистальном направлении по ходу ножки бедренного

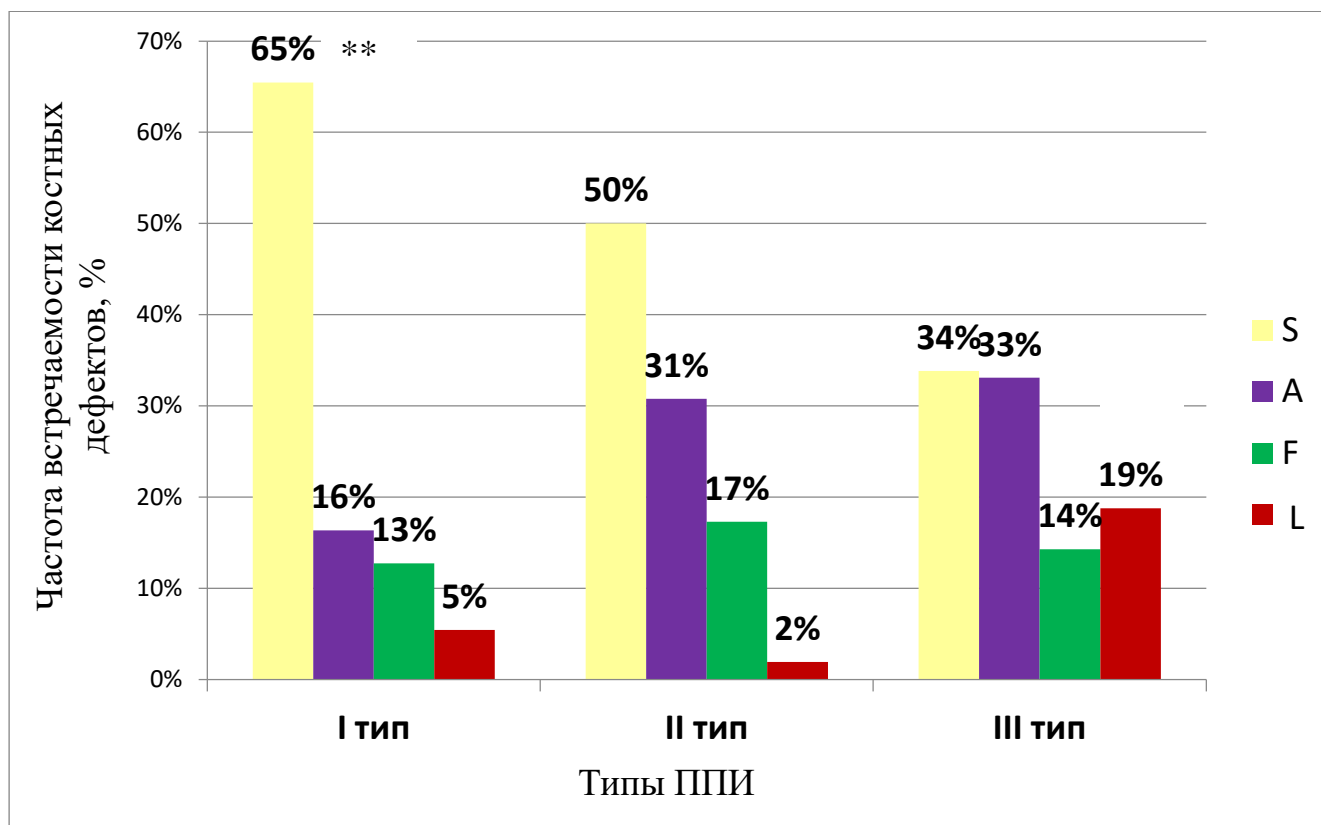
компонента эндопротеза на значительное расстояние, а возможности зрительно оценить качество проведенной санации костномозгового канала на всем необходимом протяжении существенно ограничены.

Таким образом, массивный остеолит костей в области тазобедренного сустава, пораженного глубокой перипротезной инфекцией, приводящий к формированию больших равномерных костных дефектов типа L, существенно ограничивает возможности радикального выполнения санирующей операции и полноценного замещения сформированной после удаления компонентов эндопротеза полости, что, на наш взгляд, приводит к более частому развитию рецидива ППИ в области ТБС у данной категории пациентов. По нашему предположению, на размер костных дефектов, и, соответственно, на исход лечения могут оказывать влияние также тип ППИ и длительность инфекционного процесса, что и было изучено далее.

Проведенный нами анализ показал, что III тип ППИ доминировал вне зависимости от размеров имевшихся костных дефектов и был диагностирован более, чем в половине всех случаев 55,4% (n=133). Пациенты с I и II типами ППИ составили вторую (меньшую) половину и встречались с одинаковой частотой – в 22,9% (n=55) и в 21,7% (n=52) соответственно.

При изучении частоты встречаемости костных дефектов у пациентов с различными типами ППИ было установлено, что костные дефекты типа L статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) были диагностированы у пациентов с III типом ППИ относительно типов I и II. Дефекты типа S, напротив, были наиболее часто ассоциированы с I типом ППИ, что получило статистически значимое подтверждение ( $p < 0,05$ ), отраженное на приведенной далее диаграмме (рис. 3.3).

По нашему мнению, длительно текущий глубокий инфекционный процесс был ассоциирован с септическим остеолитом, который приводил к формированию массивных костных дефектов на фоне хронической ППИ в области тазобедренного сустава.



\* Статистически значимая ( $p < 0,05$ ) разница в частоте встречаемости дефекта типа L при III типе ППИ относительно типов ППИ I и II.

\*\* Статистически значимая ( $p < 0,05$ ) разница в частоте встречаемости дефекта типа S при I типе ППИ относительно III типа ППИ

Рис. 3.3. Частота выявления костных дефектов по ОРК у пациентов с различными типами ППИ.

Изучение длительности инфекционного процесса показало, что средний срок ожидания оперативного лечения для пациентов ( $n=240$ ) составил 433 дня (ДИ 352 – 501). Статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) по данному показателю среди пациентов с различными типами костных дефектов обнаружено не было (рис. 3.4). Однако, была выявлена тенденция, отметившая, что малые дефекты типа S были связаны с меньшим сроком ожидания, чем другие типы костных дефектов. Более длительный инфекционный процесс был ассоциирован с массивным поражением костей, образующих ТБС, по типу А, F и L. Данный факт подтверждается наличием слабой прямой корреляционной связи ( $КК = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ) между размерами костных дефектов и длительностью течения ППИ.

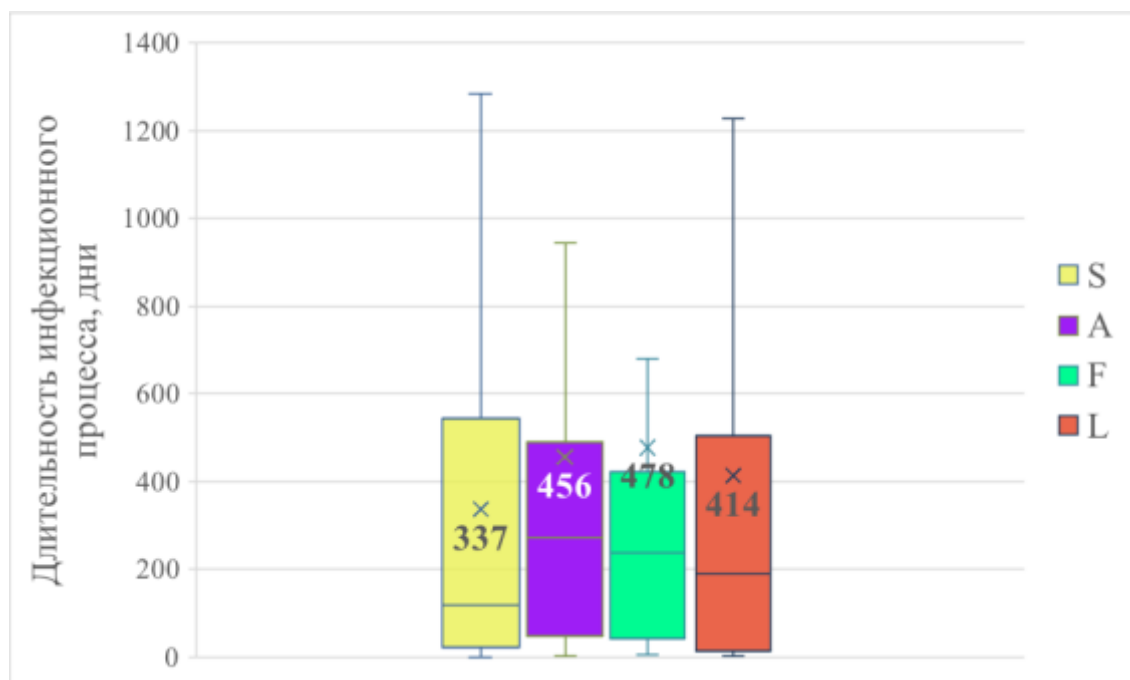


Рис. 3.4. Длительность инфекционного процесса (ППИ) у пациентов с различными типами костных дефектов.

### 3.2.2. Результаты влияния возбудителя на частоту рецидивов ППИ.

В ходе изучения спектра возбудителей ППИ у 240 пациентов после первичного эндопротезирования ТБС было установлено, что мономикробная инфекция встречалась в подавляющем большинстве случаев – у 181 пациента (75,4%). Полимикробная инфекция была диагностирована у каждого пятого (n=48; 20%), а у 11 (4,6%) пациентов ППИ была отнесена к культуroneгативной (рис. 3.5).

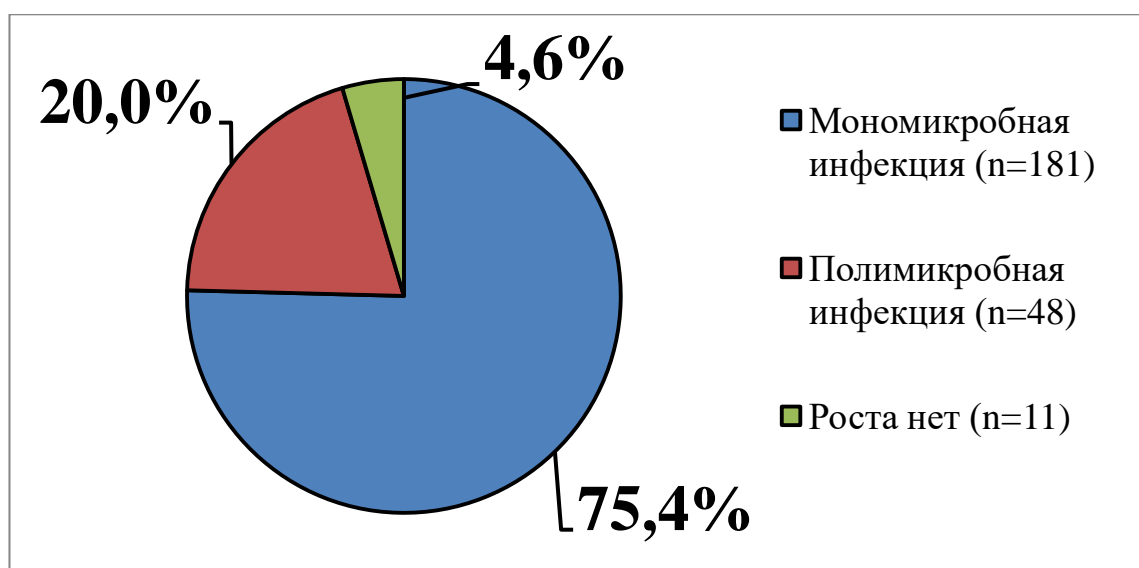


Рис. 3.5. Структура инфекции в зависимости от возбудителя ППИ.

Дальнейший анализ проводили среди пациентов с верифицированной этиологией ППИ (n=229; 95,4%), от которых был выделен 291 штамм возбудителей. Изучение структуры патогенов в зависимости от типа костных дефектов по ОРК показало, что ведущими возбудителями независимо от типа костного дефекта были стафилококки (*Staphylococcus spp.*), доля которых составила 65%. При этом выявлено уменьшение доли *S. aureus* с 40% до 31% и увеличение доли *S. epidermidis* с 26% до 43% по мере увеличения размеров костных дефектов (S<A<F<L) (Табл. 3.5).

Таблица 3.5.

Структура возбудителей в анализируемой выборке  
и в зависимости от типа костного дефекта по ОКР.

Микроорганизмы	Частота встречаемости			
	S, n (%)	A, n (%)	F, n (%)	L, n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	52 (40%)	26 (31%)	10 (20%)	9 (31%)
Коагулазонегативные стафилококки (КНС)	34 (26%)	27 (32%)	21 (43%)	12 (41%)
Грам(-)	13 (10%)	13 (15%)	5 (10%)	3 (10%)
<i>Enterococcus sp.</i>	15 (12%)	5 (6%)	2 (4%)	2 (7%)
Грам(+) факул. анаэробы	8 (6%)	5 (6%)	5 (10%)	1 (3%)
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (3%)	6 (7%)	5 (10%)	2 (7%)
Другие возбудители	3 (2%)	2 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Итого	129 (100%)	84 (100%)	49 (100%)	29 (100%)

Частота рецидивов ППИ в области ТБС в изучаемой выборке пациентов (n=229) составила 24% (n=55). При этом инфекция, обусловленная *Streptococcus spp.*, рецидивировала с большей частотой – 59% (ОР 1,7; ДИ 1,0 – 2,9) (рис. 3.8), несмотря на малую долю патогена (рис. 3.6) в структуре возбудителей ППИ (n=17; 6%). Выявление данного возбудителя статистически значимо (p<0,05) повышало риск развития рецидивов ППИ.

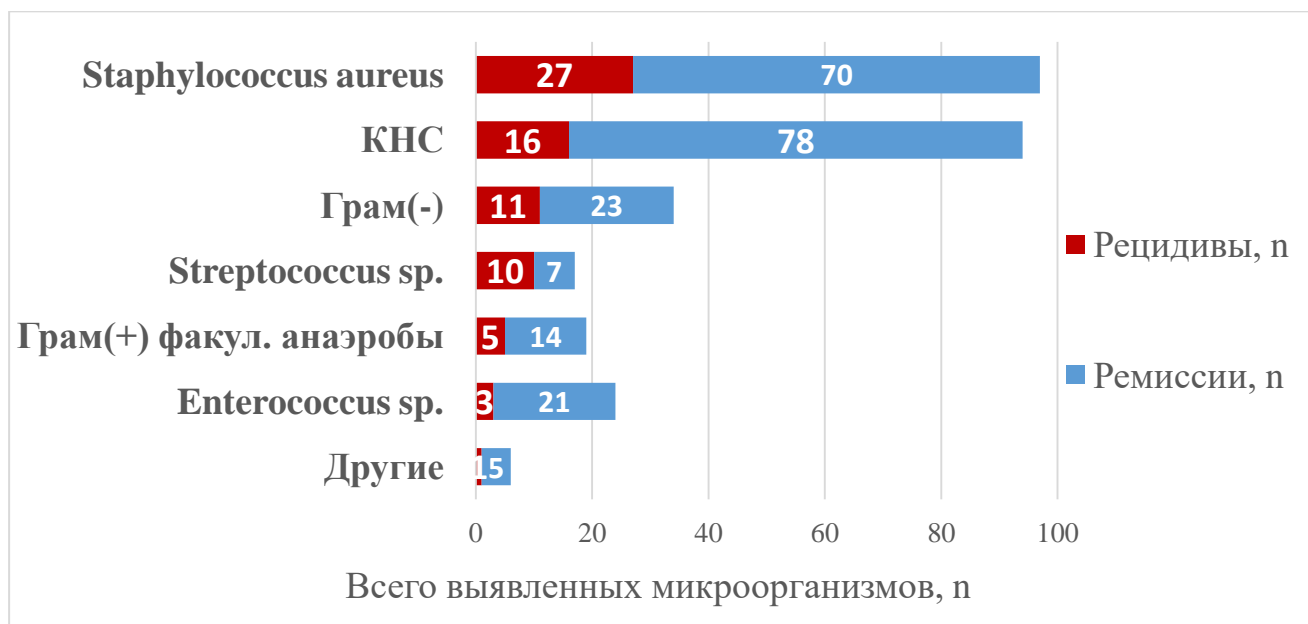


Рис. 3.6. Структура возбудителей в зависимости от развития рецидива ППИ.

Участие Грам(–) микроорганизмов в этиологии инфекции вне зависимости от типа костного дефекта было предиктором рецидива и значимо ( $p < 0,05$ ) увеличивало риск его развития по сравнению с Грам(+) микрофлорой (ОР 1,9; ДИ 1,2 – 3,0), что видно на представленной диаграмме (рис. 3.7).

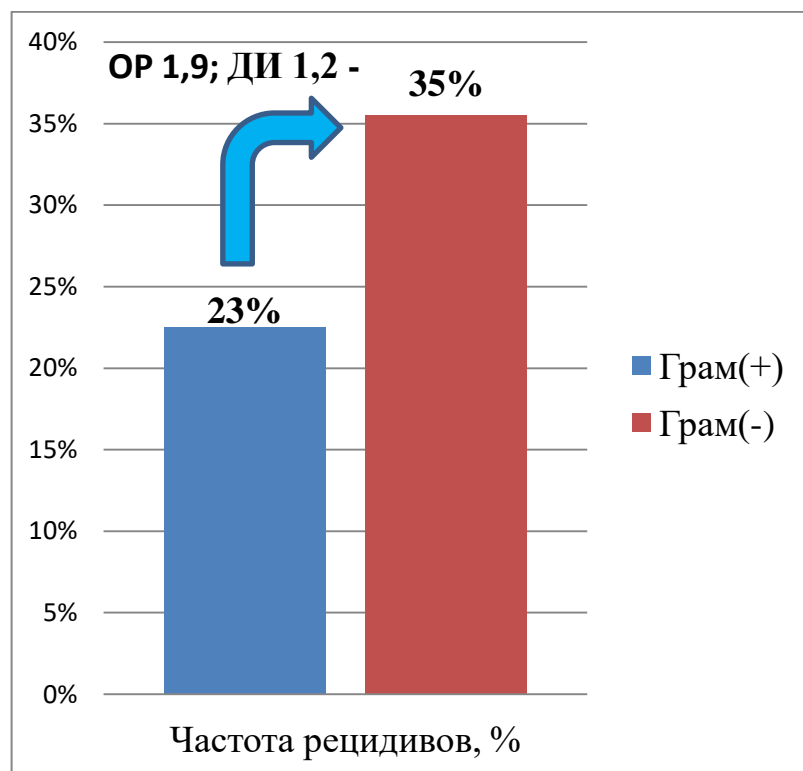


Рис. 3.7. Частота рецидивов ППИ в зависимости от участия в этиологии ППИ Грам(+) или Грам(–) бактерий.

При выявлении костных дефектов типа А среди пациентов с рецидивами ППИ в 2,9 раз чаще (ДИ 1,1 – 7,9) в этиологии инфекционного процесса участвовали грамотрицательные патогены (рис. 3.8), в отличие от пациентов с купированным инфекционным процессом (рис. 3.9).

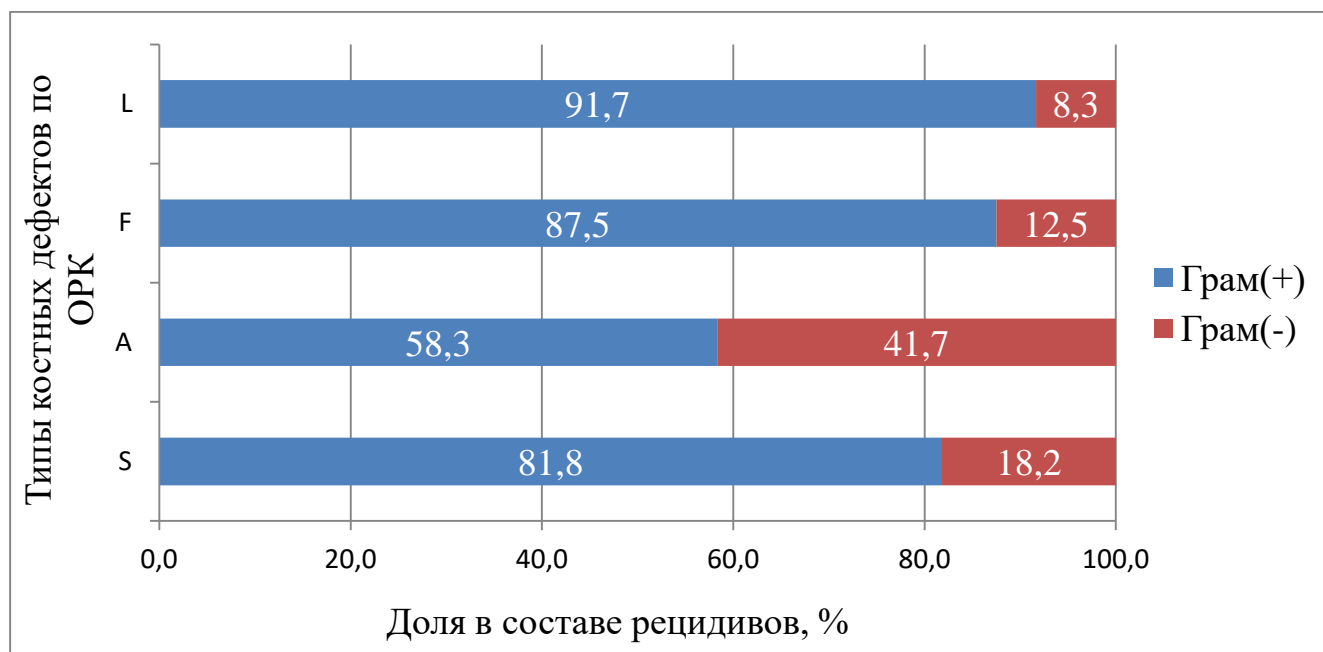


Рис. 3.8. Структура костных дефектов у пациентов с рецидивами ППИ в зависимости от участия в этиологии ППИ Грам(+) или Грам(-) бактерий.

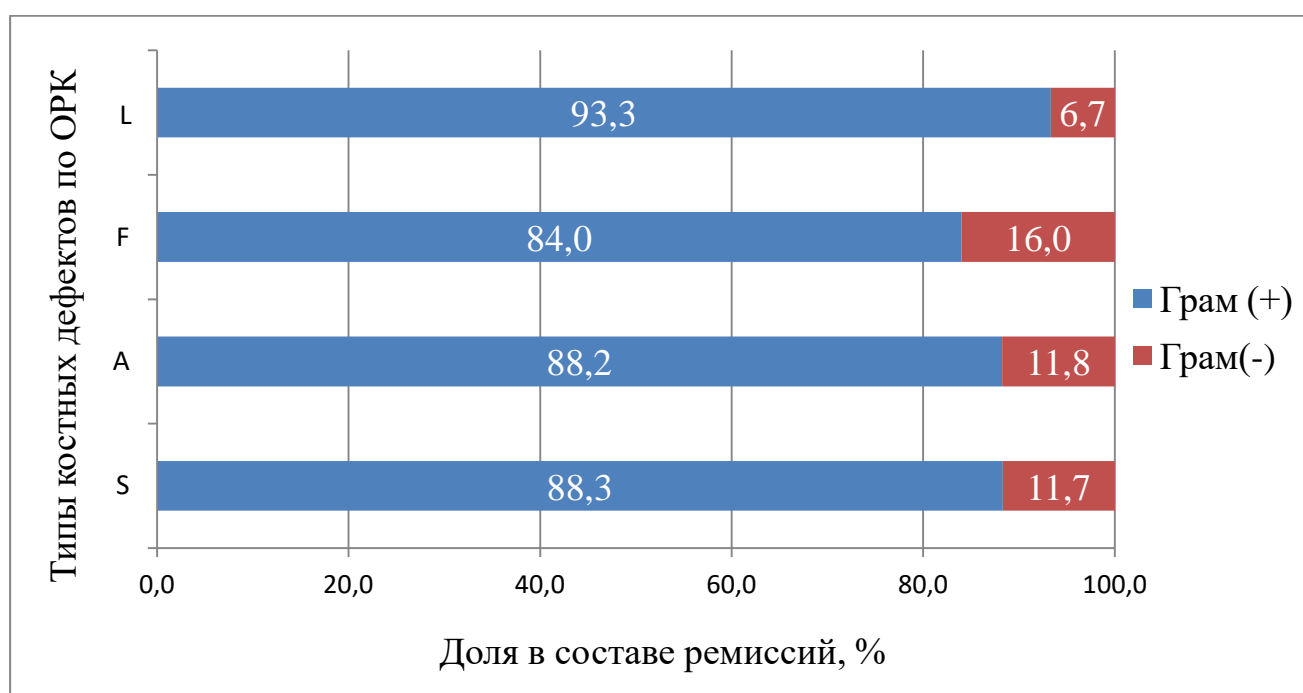


Рис. 3.9. Структура костных дефектов у пациентов с ремиссией ППИ в зависимости от участия в этиологии ППИ Грам(+) или Грам(-) бактерий.

Факт значительной доли Грам(–) флоры у пациентов с костными дефектами типа А и развившимся рецидивом ППИ может быть обусловлен миграцией или транслокацией патогенной микрофлоры из органов малого таза (мочевыделительная система, кишечник) при разрушении медиальной стенки вертлужной впадины. Отсутствие механического барьера при разрушении дна вертлужной впадины может, на наш взгляд, приводить к инфицированию полости ТБС кишечной микрофлорой (*E.coli*, *E. Faecalis*, *E. faecium*).

Для иллюстрации влияния выявленных нами факторов риска на развитие рецидива ППИ представляем клинический пример (рис. 3.10).

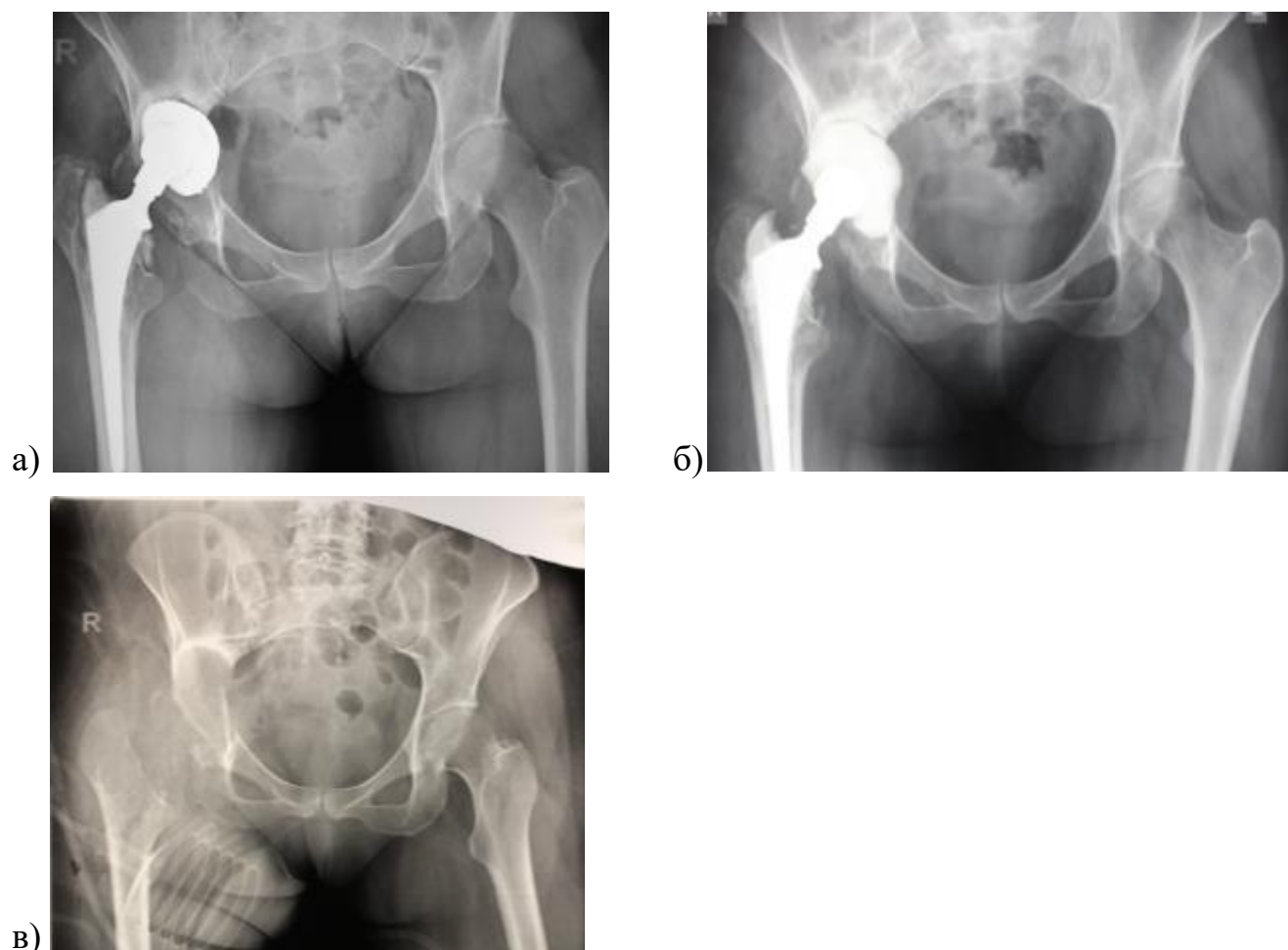


Рис. 3.10. Пример рецидивирования ППИ, вызванной Грам(–) флорой, у пациентки Д., 65 лет. Представлены обзорные рентгенограммы таза: а) при поступлении с ППИ правого ТБС; б) после установки артикулирующего спейсера; в) после резекционной артропластики с мышечной пластикой.



Пациентка Д., 65 лет, с правосторонним посттравматическим коксатрозом поступила в 4-е отделение клиники ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» с хронической глубокой ППИ правого ТБС, тип III по D.T. Tsukayama (рис. 3.10. а). Инфекционный процесс был вызван полимикробной инфекцией: *K. pneumoniae*, *MRSE*, *Enterococcus sp.* выполнено удаление эндопротеза и установка артикулирующего антимикробного цементного спейсера (рис. 3.10.б).

Через 2 месяца у пациентки развился рецидив хронической ППИ. В связи с трудноизлечимыми возбудителями, выявленными на дооперационном этапе, пациентке было выполнено удаление спейсера, резекционная артропластика правого ТБС и замещение дефекта тканей посредством несвободной пластики осевым лоскутом из латеральной широкой мышцы бедра (рис 3.10. в). В результате была достигнута стойкая ремиссия ППИ на протяжении последующего года наблюдения. При этом пациентка отказалась от последующего реэндопротезирования правого ТБС.

### 3.3. Резюме.

Проведенный ретроспективный анализ показал, что выполнение первого этапа лечения ППИ в области ТБС позволило купировать инфекционный процесс у 71,8% пациентов, а среди пациентов, которым была выполнена реимплантация эндопротеза, эффективность второго этапа лечения составила 97,2%.

Изучение исходов лечения пациентов с рецидивами ППИ показало, что переустановка антимикробного цементного спейсера (АЦС) эффективно купирует инфекционный процесс в 67,3% случаев, что является сопоставимым с операцией по первичной имплантации АЦС. Вторичная же хирургическая обработка раны без удаления АЦС, напротив, характеризовалась крайне низкой эффективностью – 35%, что не позволяет рекомендовать данный тип вмешательства для профильных пациентов. Данный факт, на наш взгляд, подтверждает невозможность контролировать инфекционный процесс, обусловленный наличием микробной биопленки на поверхности спейсера, в случаях рецидивов ППИ без удаления инфицированного имплантата.

Высокая частота рецидивов ППИ после выполнения первого этапа хирургического лечения (28,2%) обосновала поиск факторов риска ее развития. Пред-

варительный анализ установил взаимосвязь между увеличением числа рецидивов и предыдущими асептическими вмешательствами в анамнезе. При этом ревизионные вмешательства до развития ППИ статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повышали частоту рецидивов, по-видимому, за счет увеличения костных дефектов, нарушения трофики тканей и рубцового процесса в области ТБС.

Для дальнейшего анализа были отобраны пациенты с развитием ППИ после первичной артропластики ТБС. Частота развития рецидивов среди данной выборки составила 23,8%. Обращает на себя внимание большая длительность инфекционного процесса с момента манифестации до госпитализации, средняя продолжительность которой составила 433 дня (один год и 3 месяца). Следствием такого длительного ожидания является не только переход острой ППИ в хроническую, но и увеличение размеров костных дефектов за счет инфекционного остеолита, что подтверждается наличием прямой корреляционной связи между указанными факторами ( $КК = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ влияния возбудителей на частоту развития рецидивов ППИ показал, что выделение штаммов *Streptococcus sp.*, Грам(–) бактерий, а также наличие у пациента костного дефекта типа L статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повышает риск неудачного исхода saniрующего этапа с использованием антибактериального цементного спейсера у профильных пациентов. Грам(–) бактерии диагностировали в 3 раза чаще (ОР 2,9; ДИ 1,1 – 7,9) при развитии рецидива ППИ у пациентов с дефектами типа А по сравнению с пациентами с ремиссией и аналогичным типом костных дефектов.

В целом, можно заключить, что результаты нашего ретроспективного клинического исследования позволили дать обоснованную оценку эффективности saniрующей операции с установкой антимикробного цементного спейсера, выявили факторы ее неудачи, а также создали необходимые предпосылки для решения задач экспериментальной и проспективной частей нашей диссертационной работы, представленных в следующих главах.

ГЛАВА IV  
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО РАЗРАБОТКЕ  
НОВОЙ ПОЛИМЕРНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ КОМПОЗИЦИИ

**4.1. Предварительный эксперимент.**

**4.1.1. Разработка оптимального состава новой полимерной композиции при остановке кровотечения из паренхиматозной раны у крыс.**

В первой серии проведенных экспериментов на животных были изучены в сравнительном плане шесть различных растворов транексамовой кислоты (ТК) на физиологическом растворе (ФР) – три образца, а далее с добавлением поливинилпирролидона (ПВП) – еще три образца. При этом определяли и учитывали минимальное время остановки кровотечения из созданной в ходе эксперимента паренхиматозной раны печени крыс. Соответствующие результаты проведенных экспериментов представлены в таблицах 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1.

Время остановки кровотечения при использовании НПК  
с различным содержанием транексамовой кислоты.

Изученные образцы	Использованные рецепты	Время кровотечения, секунды
Образец 1	2,5% р-р ТК	244
Образец 2	1,65 % р-р ТК	409
Образец 3	1,25 % р-р ТК	445
Контроль-1	Физиологический раствор	380

В группе из трех образцов растворов ТК на физиологическом растворе наименьшее время остановки паренхиматозного кровотечения, смоделированного на печени крысы, продемонстрировала рецептура №1, содержащая наиболее высокую из трех вариантов концентрацию использованного антифибринолитика – 2,5%, что видно из таблицы 4.1.

Далее из трех изученных рецептов растворов с содержанием ТК 2,5%, в которые были добавлены разные объемы ПВП, максимальное время остановки паренхиматозного кровотечения (750 секунд) было зафиксировано у образца № 6, который по этой причине был исключен из дальнейшего исследования. Напротив, образцы № 4 и № 5 разрабатываемой полимерной гемостатической композиции, показавшие сравнительно меньшее время остановки паренхиматозного кровотечения (196 и 363 секунды соответственно), были отобраны для второй (основной) серии экспериментов на крысах (таб. 4.2).

Таблица 4.2.

Время остановки кровотечения из паренхиматозной раны печени крыс при использовании НПК с разным содержанием ПВП.

Изученные образцы	Использованные рецепты	Время кровотечения, секунды
Образец 4	1 г ПВП + ТК* + ФР**	196
Образец 5	2 г ПВП + ТК+ ФР	363
Образец 6	0,5 г ПВП + ТК+ ФР	750
Контроль-2	ФР	460

ТК\* – транексамовая кислота, 250 мг/мл;

ФР\*\* – физиологический раствор, добавлен до 10 мл.

Таким образом, в ходе первой серии экспериментов на крысах были отобраны два наиболее перспективных образца новой полимерной гемостатической композиции. Образцы НПК №4 и №5, в частности, содержали одинаковое количество транексамовой кислоты в количестве 250 мг, но имели различное содержание поливинилпирролидона (ПВП) – 1 г и 2 г, соответственно. Обе указанные композиции были растворены в 10 мл физиологического раствора и в дальнейшем использованы во второй серии экспериментов, который также был проведен на крысах.

#### 4.1.2. Оценка локального воздействия НПК на длительность кровотечения из паренхиматозной раны у крыс.

В ходе второй серии экспериментов образцы №4 и №5 использовали для остановки кровотечения из раны печени у 10 крыс. Результаты этих экспериментов представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Время остановки кровотечения во второй серии экспериментов на крысах.

Проведенные эксперименты	Время остановки кровотечения, секунды		
	Образец № 4	Образец № 5	Контроль
Животное № 1	149	123	372
Животное № 2	128	184	126
Животное № 3	205	211	190
Животное № 4	146	134	486
Животное № 5	201	247	214
Среднее значение ( $M_{ср} \pm$ )	<b>166±9</b>	<b>180±13</b>	<b>278±37</b>

Сравнение значений продолжительности экспериментального паренхиматозного кровотечения, полученных во второй серии опытов на крысах, показало, что наилучший средний результат был зафиксирован при использовании образца № 4 изучаемой полимерной гемостатической композиции. При этом различия среднего значения времени остановки кровотечения в группе указанного образца по сравнению с контрольной группой экспериментальных животных (крыс) оказались статистически достоверными ( $p < 0,01$ ), а по сравнению с группой, в которой применялся образец № 5, такие различия были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Однако преимущество в 15 секунд в пользу сокращения времени продолжительности паренхиматозного кровотечения, отмеченное в среднем показателе образца № 4 относительно образца № 5, определило выбор для дальнейших исследований на кроликах именно рецептуры образца № 4, в котором содержались: 25 мг ТК, 100 мг ПВП и физиологический раствор до объема в 1 мл. Именно к этой рецептуре, продемонстрировавшей минимальное время остановки паренхиматоз-

ного кровотечения, было добавлено 3,2 мг гентамицина для обеспечения антимикробного воздействия разрабатываемой НПК.

Таким образом, в ходе предварительного эксперимента на крысах был отобран оптимальный по составу образец, который продемонстрировал минимальное время остановки кровотечения и был предложен для использования в основном эксперименте на кроликах.

## 4.2. Основной эксперимент.

### 4.2.1. Оценка локального воздействия НПК на длительность кровотечения из костной раны у кроликов.

После добавления в состав НПК антибиотика (3,2 мг гентамицина) оценивали время остановки кровотечения из губчатой кости, которое моделировали посредством стандартных опилов крыла подвздошной кости кроликов с двух сторон. При этом с одной стороны в целях гемостаза применяли шарик, смоченный изучавшейся НПК, а с другой стороны – шарик с физиологическим раствором (ФР). Соответствующие результаты проведенных измерений суммированы ниже в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Время остановки смоделированного паренхиматозного кровотечения из опилов крыла подвздошной кости у кроликов

Группа	Время остановки кровотечения, секунды	
	Контроль (шарики с ФР)	Опыт (шарики с НПК)
Животное № 1	736	629
Животное № 2	412	260
Животное № 3	434	620
Животное № 4	523	380
Животное № 5	501	350
<b>Мср±</b>	<b>521±53</b>	<b>447±41</b>

В ходе проведенной на кроликах третьей серии экспериментов было установлено, что использование шариков, пропитанных предложенной НПК, приводило по сравнению с применением шариков, смоченных физиологическим раствором, к статистически значимому ( $p < 0,05$ ) сокращению среднего значения показателя продолжительности экспериментального паренхиматозного кровотечения на 54 секунды (с 521 секунд до 447 секунд).

Таким образом, в ходе проведенных экспериментов были подтверждены гемостатические свойства предложенной и апробированной нами новой полимерной композиции, которая была использована в заключительной четвертой серии экспериментов на животных.

#### **4.2.2. Оценка клинико-морфологических изменений при использовании НПК на экспериментальной модели периимплантной инфекции у кролика.**

В четвертой серии наших экспериментов оценивали в сравнительном плане влияние предложенной нами НПК на течение смоделированного инфекционного процесса в костномозговом канале бедренной кости кроликов. При этом у животных контрольной группы инфекционный процесс не подвергался какому-либо локальному антимикробному воздействию, а в опытной (основной) группе кроликов местно применяли изучавшуюся новую полимерную композицию.

В обеих группах экспериментальных животных через 14 суток после установки инфицированного имплантата наблюдались признаки воспаления, более выраженные в контрольной группе животных, где фибринозно-гнойное воспаление проходило с формированием микроабсцессов (рис. 4.1. а). Кроме того, у животных контрольной группы были выявлены декомпактизация и очаговые некротические и некробиотические изменения кортикальных пластинок бедренных костей с расщеплением костного матрикса, отделением некротизированных фрагментов и их рассасыванием (рис. 4.1. б). При этом на поверхности кортикальных пластинок определялись начальные явления костеобразования.

В опытной (основной) группе кроликов в указанный срок воспаление носило подострый характер с умеренной воспалительной реакцией. При этом была

отмечена преимущественно мононуклеарная инфильтрация в просвете костномозгового канала и в формирующейся фиброзной капсуле, отграничивающей инфицированную спицу, введенную в костномозговой канал (рис. 4.1. в). Обращали на себя внимание скопления оформленных белковых масс – «гиалиновых тромбов» (рис. 4.1. г) что, по-видимому, являлось следствием местного антифибринолитического действия транексамовой кислоты, включенной в составе изучавшейся полимерной антимикробной гемостатической композиции.

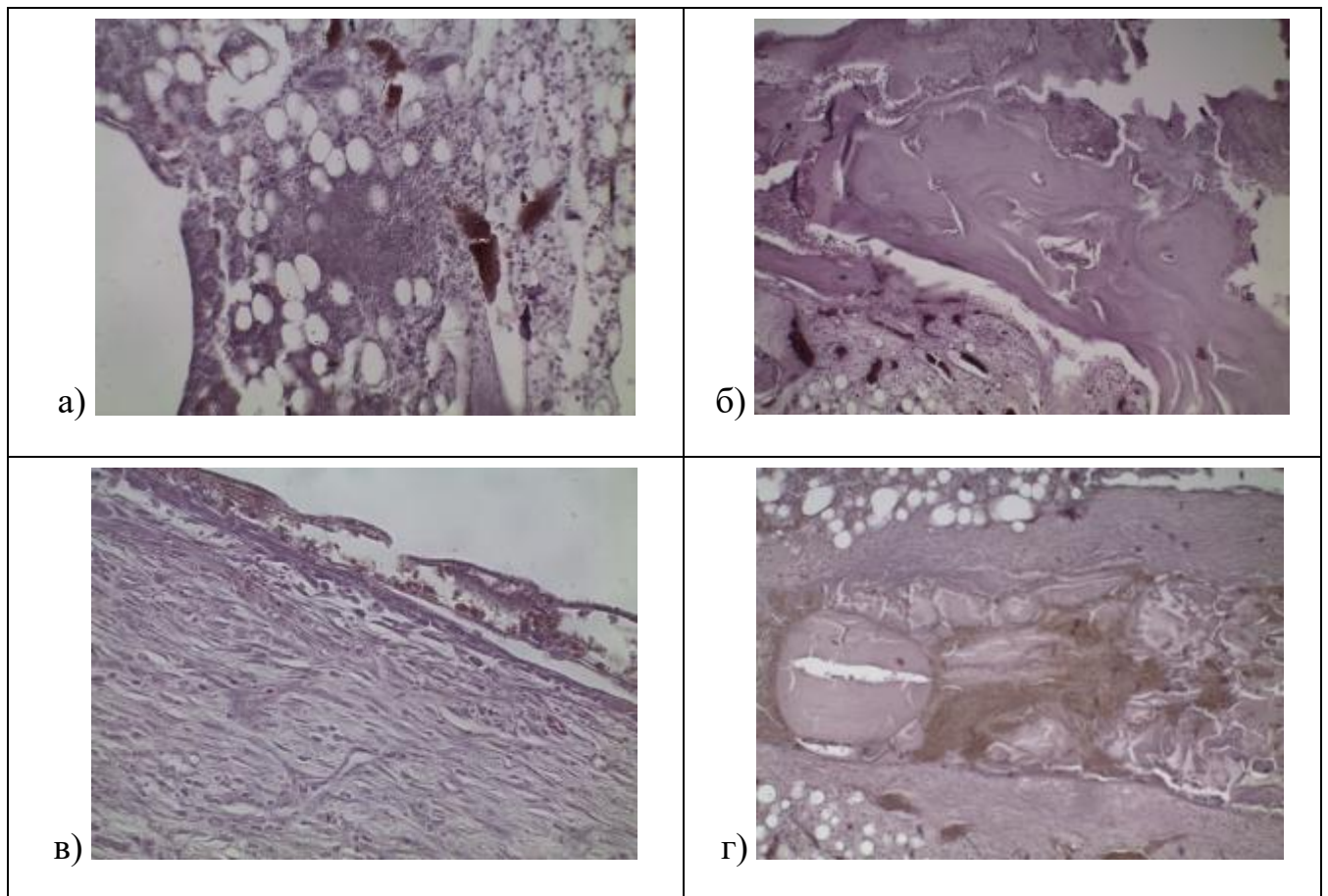


Рис. 4.1. Микрофото среза бедренной кости на 14-е сутки после установки инфицированной спицы Киршнера животным контрольной (а, б) и опытной (в, г) групп. Окраска гематоксилином и эозином: а) микроабсцесс в костномозговом канале – в центре фото (ув. х 200); б) некробиотические изменения кортикальной пластинки (ув. х 100); в) рыхлая волокнистая ткань со слабой мононуклеарной инфильтрацией (ув. х 100); г) гиалиновый тромб, скопления организованных белковых масс в полости от спицы – слева в центре (ув. х 100).



Характер изменений кортикальных пластинок бедренных костей в основной группе был схожим с контрольной группой, в частности, отмечались: деком-пактизация, очаги некроза и некробиоза, расщепление костного матрикса и рассасывание фрагментов кортикальных пластинок (рис. 4.1. б).

На 21-е сутки в изученных группах кроликов были выявлены признаки воспаления различной степени выраженности. В контрольной группе воспалительная инфильтрация была более выраженной и характеризовалась большим количеством полнокровных сосудов (рис. 4.2 а). В костномозговом канале было отмечено формирование капсулы, содержащей лейкоциты и сгустки фибрина (рис. 4.2 б).

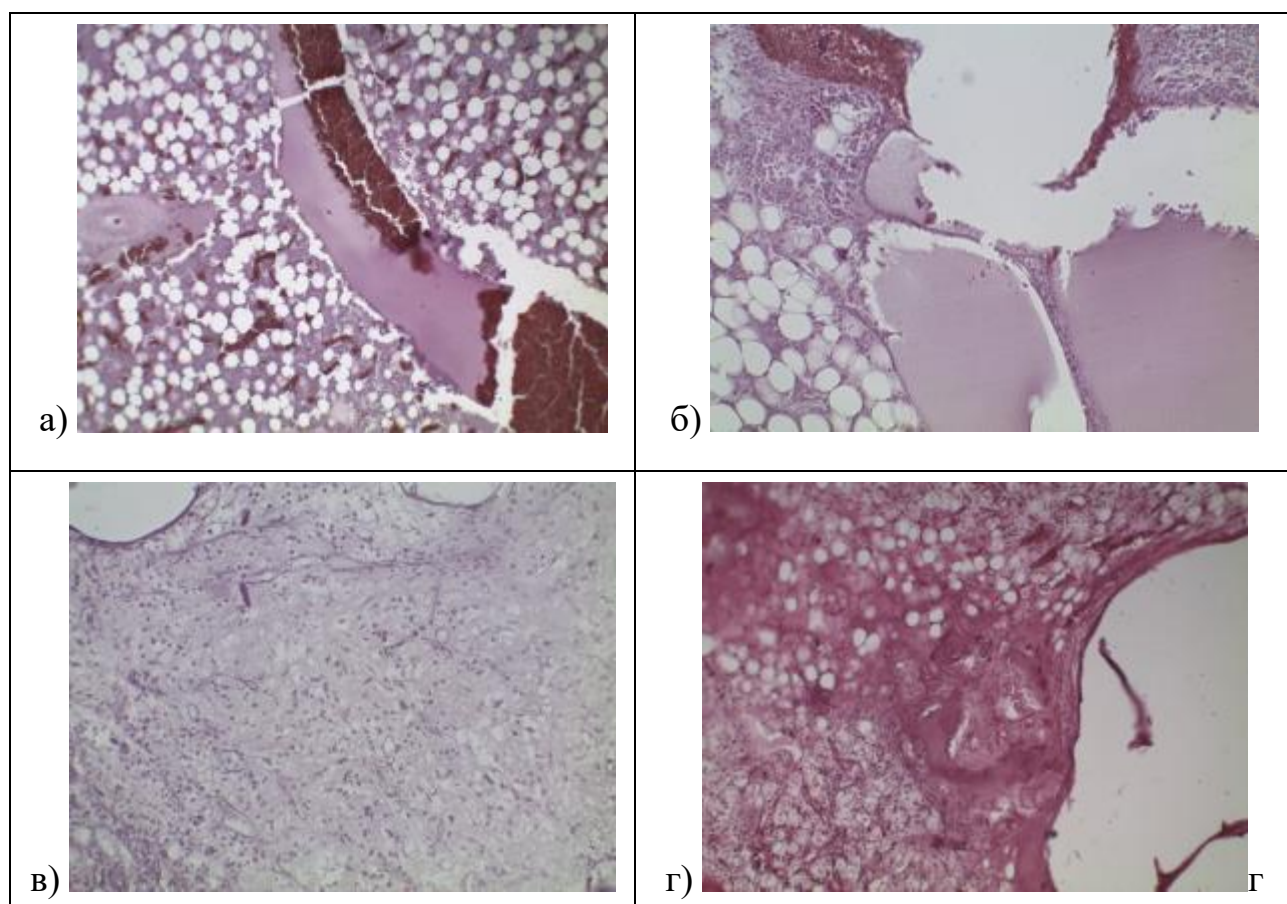


Рис. 4.2. Микрофото среза бедренной кости на 21-е сутки после установки инфицированной спицы Киршнера животным контрольной (а, б) и опытной (в, г) групп, окраска та же: а) лейкоцитарная инфильтрация, полнокровные сосуды (ув. х 100); б) капсула с кровоизлияниями и лейкоцитарной инфильтрацией (ув. х 200); в) мононуклеарная инфильтрация нежнвоволокнистой ткани (ув. х 200); г) скопления остеоида с образованием мелких костных балок – в центре микрофотографии (ув. х 200).

В опытной группе кроликов наблюдали явления затихающего воспаления с формированием нежноволокнистой ткани и умеренной мононуклеарной инфильтрации (рис. 4.2 в). При этом в просвете костномозгового канала встречались новообразованные остеодные балочки (рис. 4.2 г).

К концу периода наблюдения (28-е сутки) в обеих группах животных, помимо признаков продолжающегося воспаления на фоне декомпактизации, определялись признаки регенерации – явления перестройки с элементами пластинчатой костной ткани (рис. 4.3 а). Однако в контрольной группе восстановление костных балок происходило на фоне выраженного воспаления, с большим количеством полнокровных сосудов, наличием некротизированных костных фрагментов и участков грануляционной ткани с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 4.3 б). В то же время в опытной группе на фоне остаточных явлений воспаления отмечалось выраженное костеобразование с неравномерным утолщением и компактизацией костных балок (рис. 4.3 в). При этом в полости костномозгового канала к 28-м суткам эксперимента визуализировалась сформированная фиброзная пластинка (рис. 4.3 г).

В целом, проведение четвертой серии экспериментов на двух группах кроликов продемонстрировало посредством оценки специально изготовленных гистологических препаратов вполне определенное положительное влияние локального применения разработанной НПК на течение перимплантной инфекции, смоделированной на бедренных костях указанных экспериментальных животных. В частности, на изученных препаратах только в основной (опытной) группе кроликов были отмечены отчетливые признаки ожидаемого гемостатического эффекта предложенной НПК – наличие продуктов деградации фибрина.

В отношении же ее воздействия на смоделированный инфекционный процесс в опытной группе экспериментальных животных были выявлены сравнительно менее выраженные признаками воспалительной реакции – на более ранних сроках наблюдения, а также более интенсивные процессы реорганизации костной ткани при меньшей площади некробиотических изменений – в более поздние сроки эксперимента.

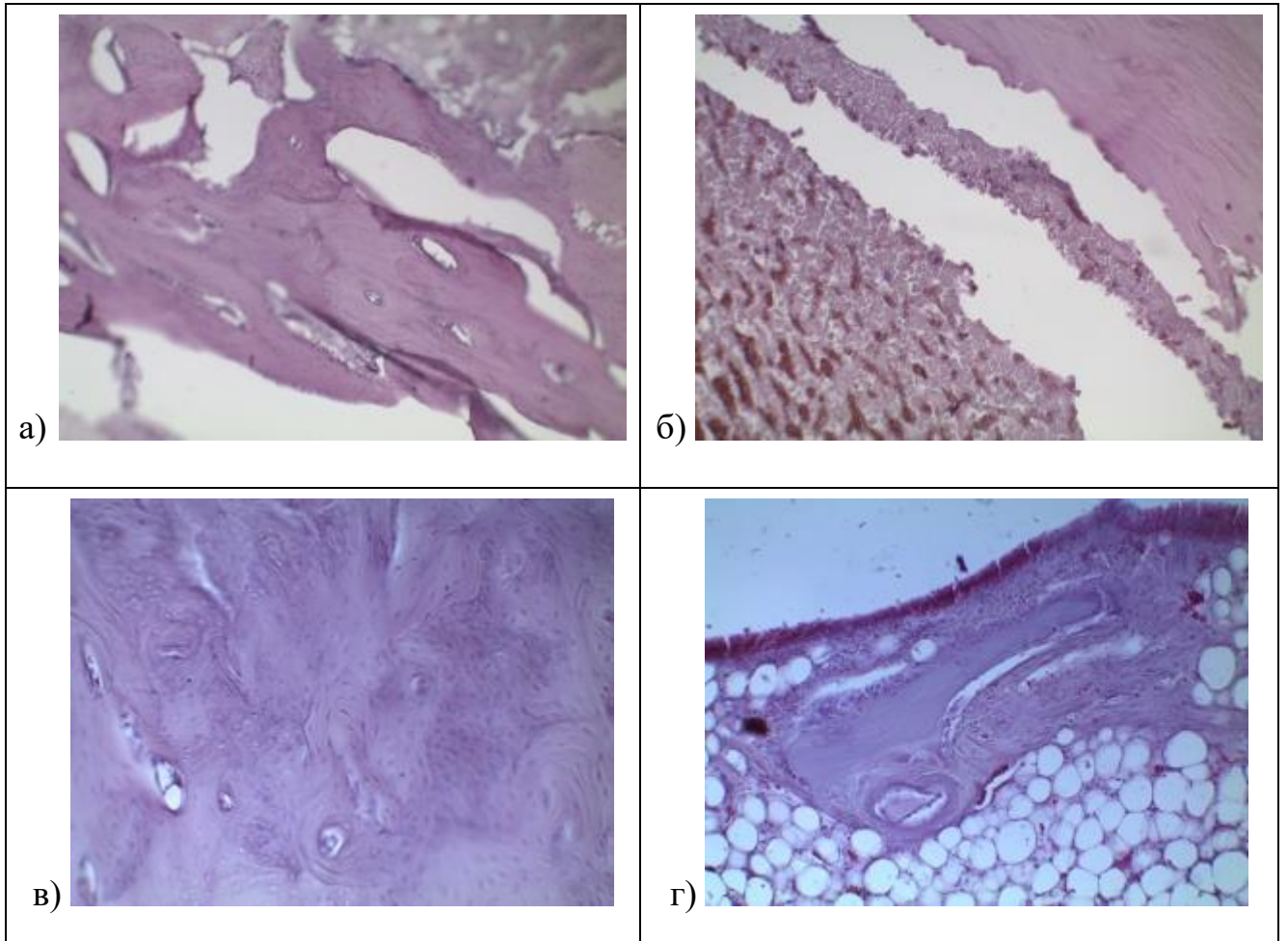


Рис. 4.3. Микрофото среза бедренной кости на 28-е сутки после установки инфицированной спицы Киршнера животным контрольной (а, б) и опытной (в, г) групп, окраска та же: а) декомпактизация кортикальной пластинки (ув. х 200); б) некротизированные костные фрагменты (вверху фото), полнокровные сосудов, лейкоцитарная инфильтрация (ув. х 100); в) неравномерное утолщение кортикальных пластинок (ув. х 100); г) сформированная фиброзная пластинка - по краю (ув. х 100).

Таким образом, на наш взгляд, в ходе проведенных экспериментов на животных удалось подтвердить наличие у изучавшейся новой полимерной композиции как гемостатических, так и антимикробных свойств, что и являлось одной из решаемых нами задач. Эти ценные характеристики, доказанные в эксперименте, позволили в дальнейшем успешно апробировать предложенную НПК в

ограниченной клинической группе наших пациентов в ходе проспективного клинического исследования.

### **4.3. Резюме.**

В целом, необходимо отметить, что проведенные нами две серии экспериментов на различных животных (на крысах и на кроликах) позволило выбрать наиболее эффективный в отношении обеспечения локального гемостаза состав предложенной нами биodeградируемой полимерной композиции на основе поливинилпирролидона с включением транексамовой кислоты, а также оценить динамику перифокальных реакций при использовании отобранного образца с добавлением гентамицина для предупреждения развития периимплантной инфекции при имплантации экспериментальным животным инфицированной конструкции. Наиболее стойкий гемостатический эффект был выявлен у полимерной антимикробной композиции, содержащей в 1 мл 100 мг поливинилпирролидона и 25 мг транексамовой кислоты. Данный вариант композиции показал наименьшее время остановки паренхиматозного кровотечения из раны печени крысы и был отобран нами для последующей клинической апробации.

Добавление 3,2 мг гентамицина в разработанную нами НПК и обработка выбранным образцом инфицированной конструкции перед имплантацией в эксперименте на модели периимплантной инфекции позволила снизить у кроликов степень поражения костномозгового канала бедренной кости инфекционным агентом, что было подтверждено гистологически сравнительно менее выраженными признаками воспаления у животных опытной группы. О проявлении антифибринолитической активности транексамовой кислоты в составе изученной композиции свидетельствовало наличие продуктов деградации фибрина на гистологических препаратах только в опытной группе кроликов. Кроме того, было показано, что при использовании разработанной полимерной антимикробной композиции с гемостатическими свойствами процессы реорганизации костной ткани протекали более интенсивно при сравнительно меньшей площади некротических и некробиотических изменений.

Полученные нами экспериментальные данные об оптимальной рецептуре и об эффективности применения новой полимерной антимикробной композиции с гемостатическими свойствами на модели периимплантной инфекции у кроликов, по нашему мнению, однозначно свидетельствуют о перспективности ее дальнейшего изучения в интересах совершенствования локальной антимикробной терапии у пациентов при глубокой перипротезной инфекции не только в области тазобедренного сустава, но и других крупных суставов конечностей.

## ГЛАВА V

ПРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С  
ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ОБЛАСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

В проспективную часть нашего клинического исследования были включены 120 пациентов с ППИ в области ТБС. Всем этим пациентам был выполнен первый этап двухэтапного хирургического лечения, включавший удаление эндопротеза и установку антимикробного спейсера из костного метилметакрилатного цемента, импрегнированного ванкомицином.

Пациенты проспективной части исследования были разделены на четыре клинические группы в зависимости от срока постановки дренажной системы, а также от использованной у них схемы тромбопрофилактики (ТП). В группе I использовали старт ТП до операции и стандартный срок (3 – 4 суток) дренирования. Для группы II был предложен старт ТП после операции и стандартный срок дренирования. В группе III старт ТП начинали после операции, а дренирование выполнялось в течение одних суток. Клиническая группа IV была сформирована после проведения экспериментальной части исследования. Для нее был использован старт ТП после операции, короткий срок дренирования и интраоперационное использование новой полимерной композиции (НПК), обладающей антимикробными и гемостатическими свойствами и полученной в результате проведения экспериментальной части нашей работы.

После завершения сбора данных проспективной клинической части нашего исследования было выполнено сопоставление результатов лечения ретроспективной и проспективной когорт пациентов. При этом сравнительный анализ был проведен в отношении распределения типов костных дефектов и структуры возбудителей перипротезной инфекции, а также с учетом долей пациентов со стойкой ремиссией после каждого этапа двухэтапного лечения ППИ в области ТБС у пациентов обеих изученных когорт.

### 5.1. Сравнительный анализ основных характеристик ретро- и проспективной когорт пациентов.

В ходе проведенного анализа было установлено, что распределение костных дефектов у пациентов ретроспективной и проспективной когорт не имело статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). В обеих группах сравнения преобладали малые равномерные костные дефекты типа S, которые составили почти половину (45%) от всех наблюдений изучавшихся дефектов костной ткани. Остальные типы дефектов также диагностировали в обеих сравниваемых когортах со схожей частотой, что видно на представленной диаграмме (Рис. 5.1).

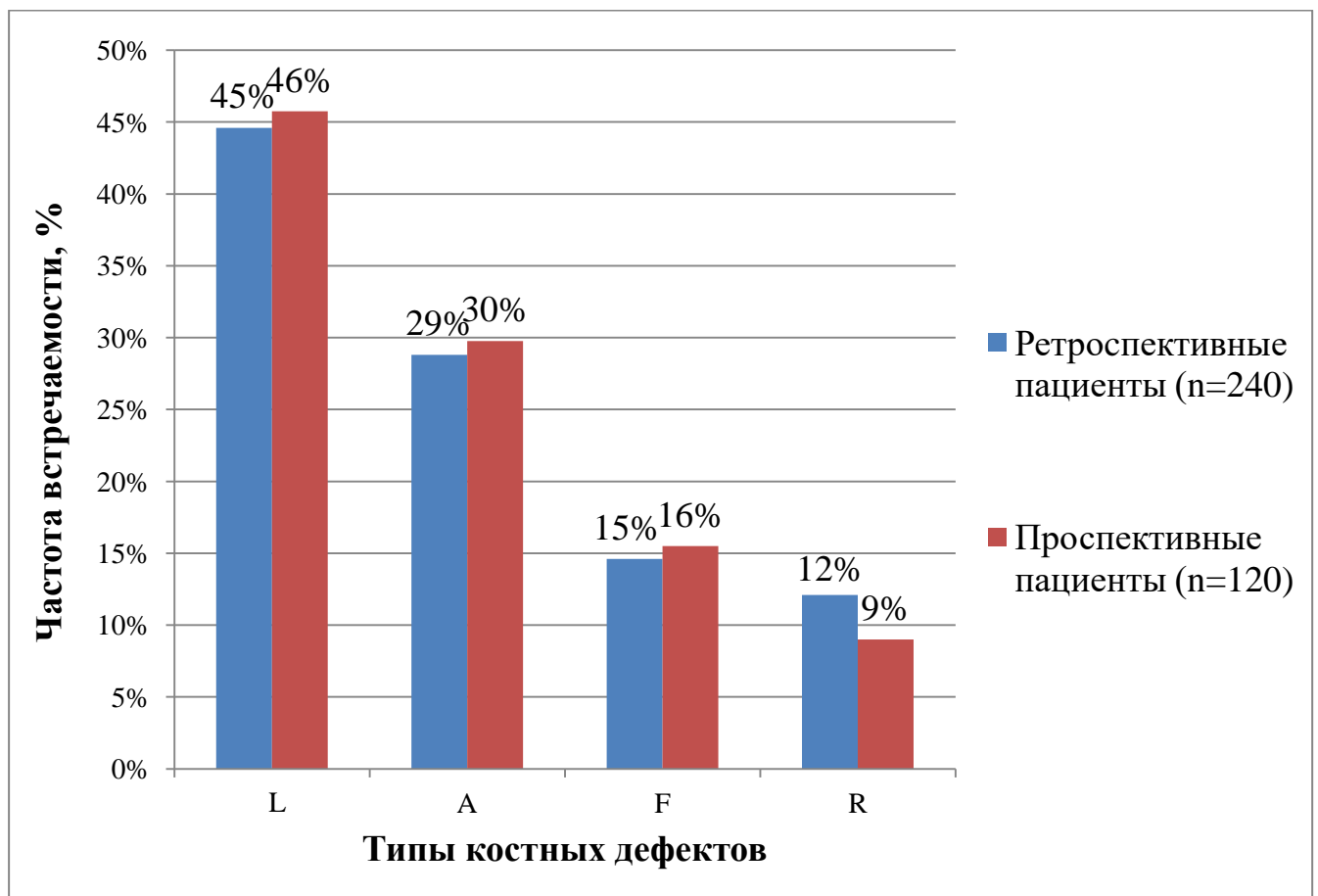


Рис. 5.1. Распределение типов костных дефектов в ретро- и проспективных когортах пациентов.

Следует отметить, что проведенный сравнительный анализ структуры возбудителей также не выявил статистически значимых ( $p > 0,05$ ) различий между

ретро- и проспективной когортами наших пациентов (Рис.5.2). Было установлено преобладание штаммов *Staphylococcus spp.*, частота встречаемости которых составила около 60% в обеих указанных клинических когортах. Другие возбудители ППИ были также диагностированы с сопоставимой частотой без статистически значимых различий ( $p>0,05$ ), что видно на представленной диаграмме (рис. 5.2).

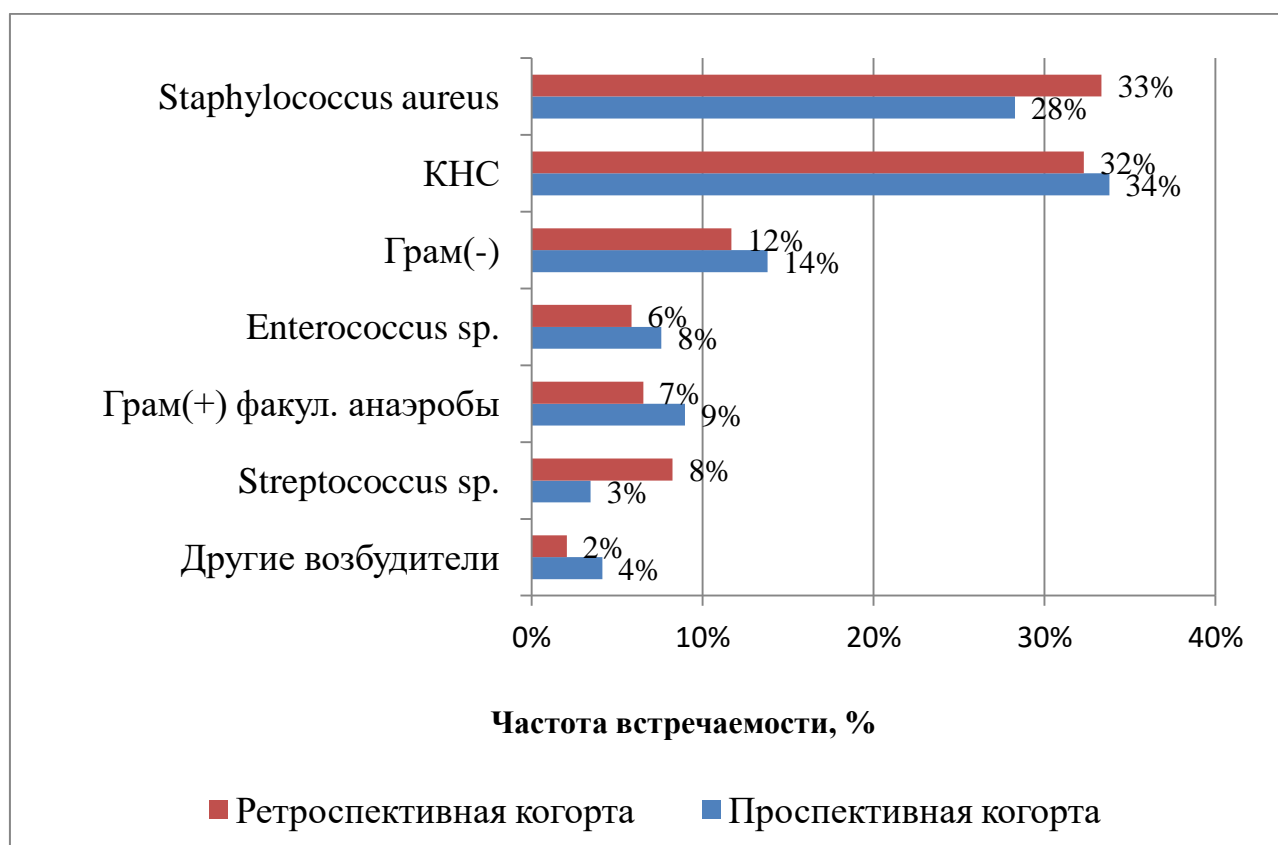


Рис. 5.2. Распределение возбудителей ППИ в ретро- и проспективных когортах пациентов.

Подводя итоги сравнения пациентов ретроспективной и проспективной частей исследования, необходимо отметить, что пациенты обеих когорт были сопоставимы по полу, возрасту, верифицированным возбудителям ППИ и диагностированным типам костных дефектов согласно ОРК. Таким образом, сформированные когорты были релевантны для последующего сравнения эффективности лечения ППИ.



## 5.2. Структура дефектов костей, образующих ТБС, в проспективных клинических группах.

Структура дефектов костей, формирующих ТБС, согласно предложенной оригинальной рабочей классификации, была схожа во всех группах исследования (рис.5.3). Было установлено преобладание малых (S) и преимущественно вертлужных дефектов (A) во всех рассматриваемых группах. Доля пациентов с указанными дефектами составила в среднем 75% среди всех групп пациентов. Сравнительный межгрупповой анализ не выявил значимых различий в частоте встречаемости типов костных дефектов ( $p>0,05$ ), что видно на диаграмме (рис. 5.3).

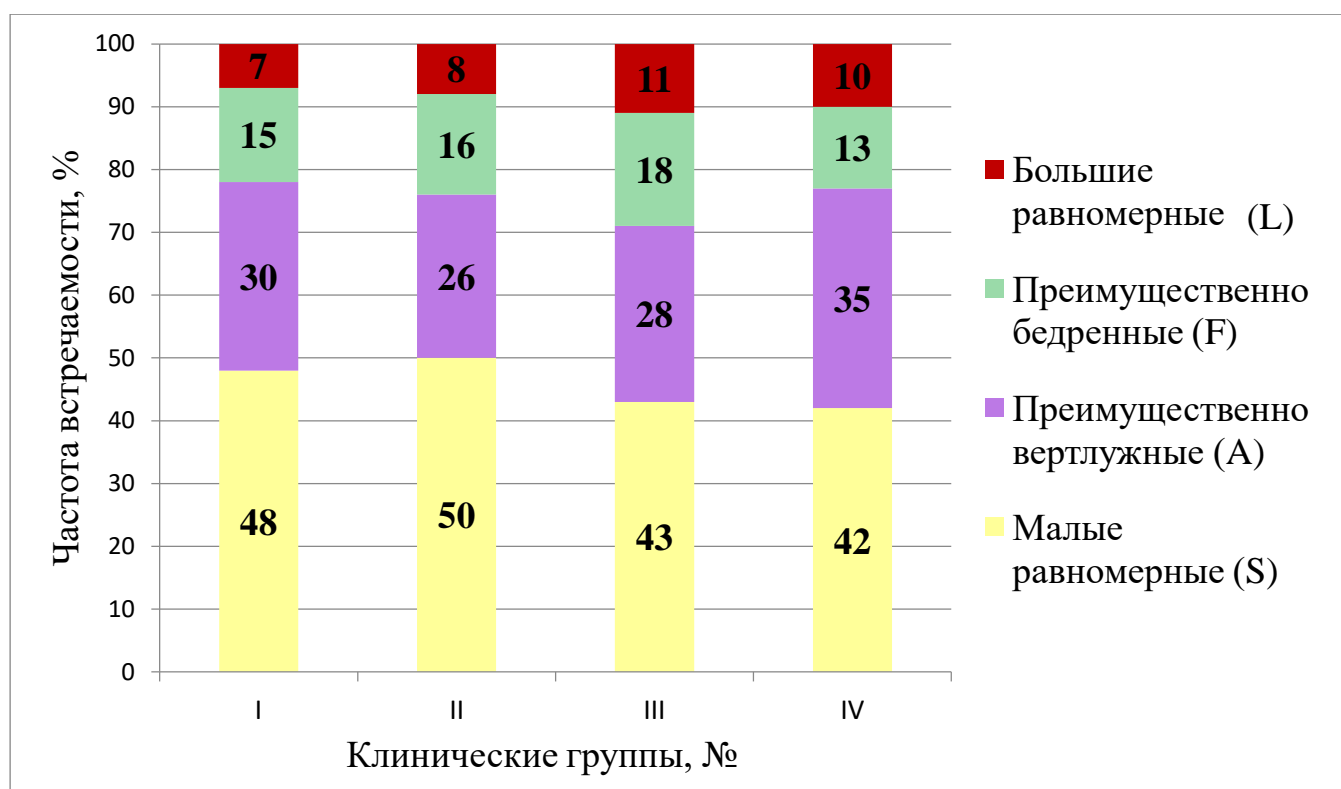


Рис. 5.3. Распределение типов костных дефектов в изучаемых группах пациентов.

Нами была выявлена тенденция без значимой статистической связи ( $p>0,05$ ) при анализе влияния размеров костных дефектов по ОРК на частоту рецидивов ППИ. Согласно ей частота рецидивов ППИ увеличилась вдвое (рис. 5.4) при выявлении больших равномерных костных дефектов типа L относительно малых равномерных дефектов типа S.

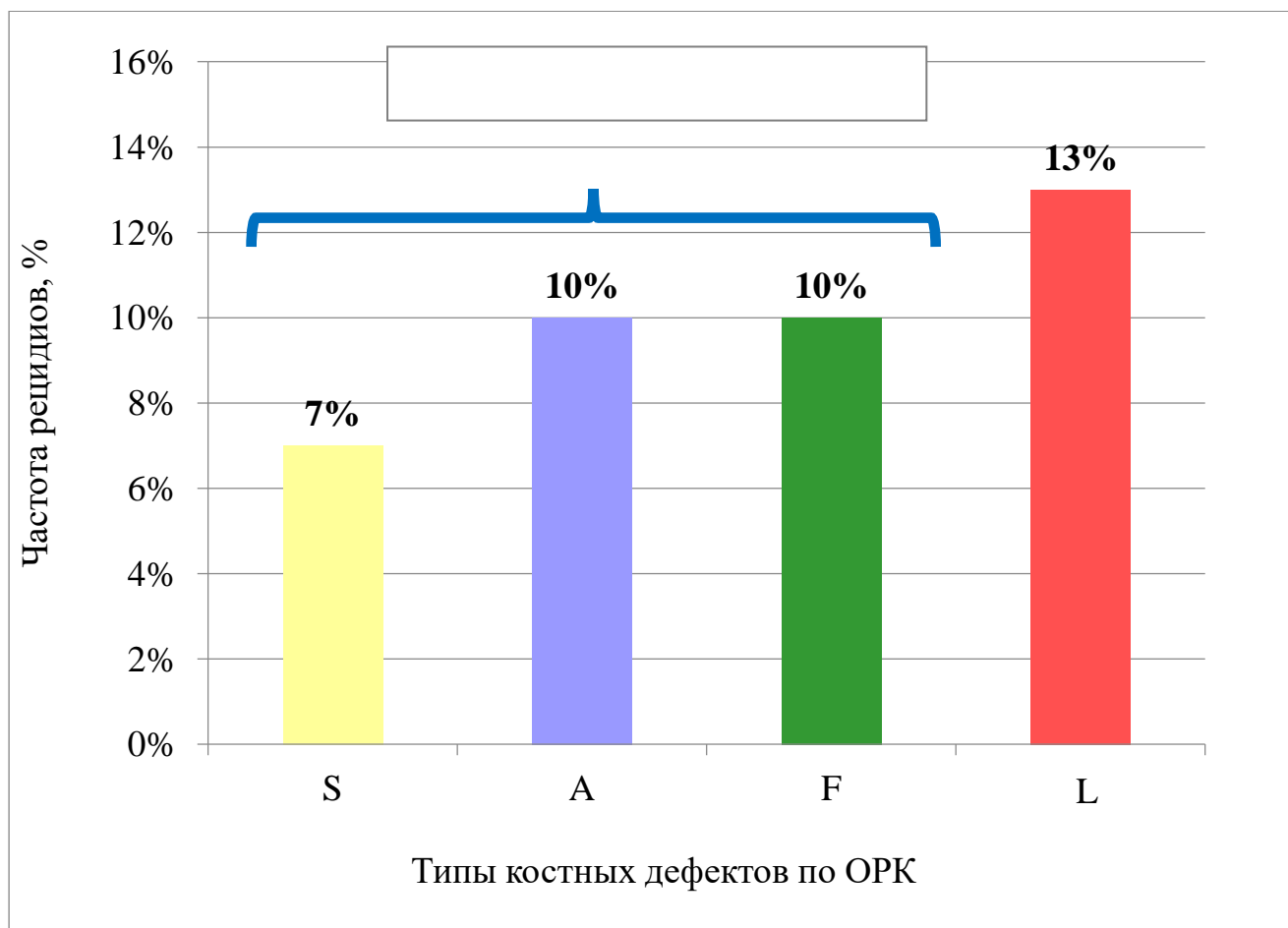


Рис. 5.4. Влияние типа костных дефектов на развитие рецидивов ППИ в области ТБС.

### 5.3. Структура возбудителей в проспективных группах клинического исследования.

У 120 пациентов проспективной части нашего клинического исследования было выделено 145 штаммов патогенных микроорганизмов. В ходе изучения микробного спектра возбудителей ППИ было показано, что мономикробная инфекция встречалась в подавляющем большинстве клинических наблюдений – у 92 пациентов (72,3%), что видно на представленной диаграмме (рис.5.5). Полимикробная же перипротезная инфекция была диагностирована у 28 пациентов, что составило 23,3% от всех случаев.

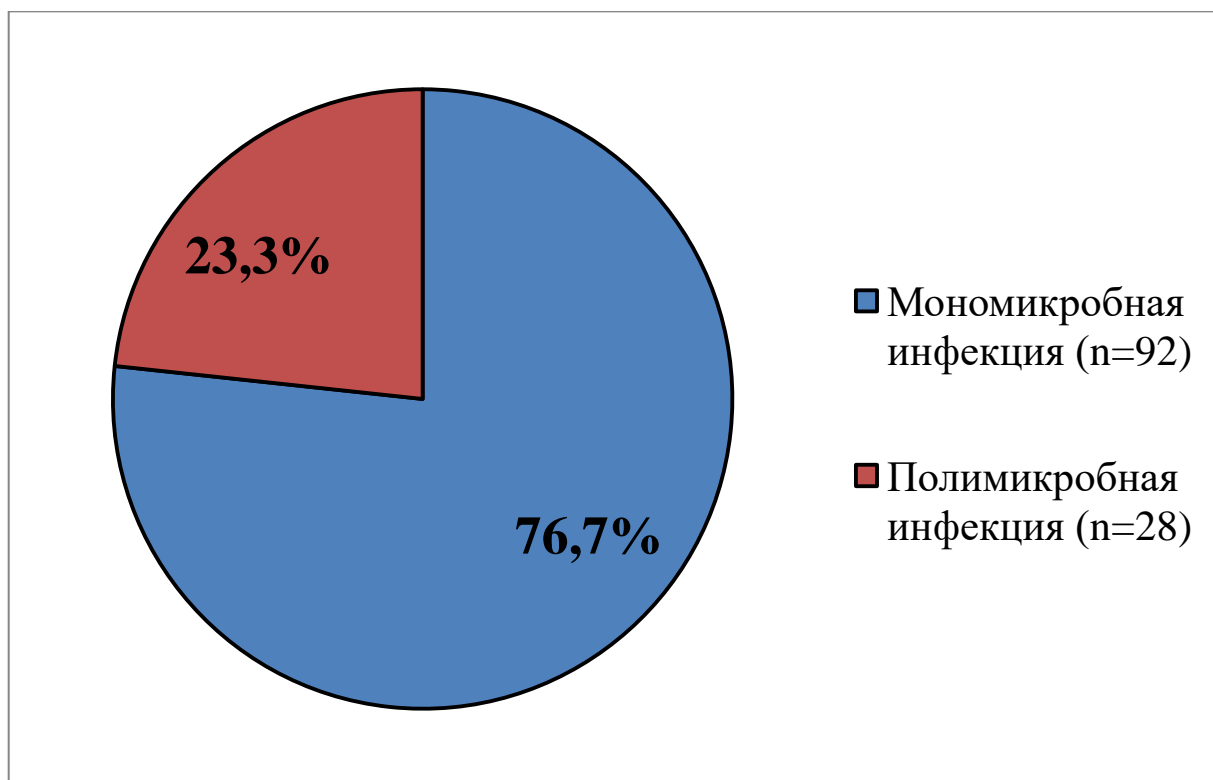


Рис. 5.5. Характер инфекции в зависимости от количества выделенных возбудителей.

Общая доля Грам(+) возбудителей составила 83,2%, Грам(-) бактерий – 14,0%. Было установлено преобладание Грам(+) бактерий во всех группах нашего проспективного клинического исследования: 78%, 81%, 88% и 82% соответственно в группах I, II, III и IV. Доля Грам(-) бактерий в структуре ведущих патогенов составила 14%, 14%, 12% и 16% соответственно в группах I, II, III и IV. Следует также отметить, что проведенный нами межгрупповой анализ не выявил статистически значимых ( $p > 0,05$ ) различий в структуре микробных патогенов в четырех проспективных группах сравнения.

Представители *Staphylococcus spp.* преобладали во всех изученных группах, что видно из представленной ниже таблицы 5.1. Общая доля указанных возбудителей составила 57,3%. Межгрупповой анализ показал сопоставимость анализируемых групп по данному показателю, который составил 53%, 59%, 55% и 58% соответственно в группах I, II, III и IV.

Таблица 5.1.

Структура возбудителей ППИ в области ТБС в исследуемых группах пациентов

Патогенные микроорганизмы	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (25%)	10 (27%)	10 (29%)	12 (32%)
КНС	10 (28%)	15 (40%)	11 (32%)	13 (34%)
Грам(-)	5 (14%)	5 (13%)	4 (12%)	6 (16%)
<i>Enterococcus</i> sp.	3 (8%)	2 (5%)	4 (12%)	2 (5%)
Грам(+) факул. анаэробы	3 (9%)	3 (8%)	4 (12%)	3 (8%)
<i>Streptococcus</i> spp.	3 (8%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
Другие возбудители	3 (8%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (3%)
Итого	36 (100%)	37 (100%)	34 (100%)	38 (100%)

С учетом высокой частоты участия *S. aureus* и *S. epidermidis* в этиологии перипротезной инфекции была оценена доля метициллинорезистентных (MR) штаммов в проспективной когорте пациентов. При этом было выявлено, что среди *S. aureus* частота MR-штаммов (MRSA) составила 15%, а среди *S. epidermidis* данный показатель был значимо больше – 59% ( $p < 0,05$ ), что отображено в таблице 5.2.

Таблица 5.2.

Частота выделения метициллинрезистентных штаммов стафилококков в группах сравнения

Группы	MRSA, n (%)	MRSE, n (%)
Группа I	2 (22%)	5 (50%)
Группа II	0 (0%)	9 (75%)
Группа III	1 (10%)	5 (56%)
Группа IV	3 (25%)	5 (50%)
Итого	6 (15%)	24 (59%)

Выявленная высокая доля грамположительных бактерий в структуре возбудителей ППИ (в среднем около 83,2%) подтверждает необходимость применения ванкомицина для локальной антибактериальной терапии в составе АЦС при лечении пациентов с ППИ в области ТБС.

Частота рецидивов ППИ в области ТБС среди пациентов проспективной когорты (n=120) составила 10% (n=12). При этом среди пяти пациентов, у которых инфекция была вызвана *Streptococcus spp.*, рецидив был выявлен в одном случае (ОР 1,8; ДИ 0,3 – 10,7). Это подтверждает установленное при анализе эффективности лечения пациентов ретроспективной когорты повышение риска неблагоприятного исхода при выделении данного возбудителя (рис.5.6). В целом, структура возбудителей ППИ в зависимости от рецидивов соответствовала аналогичной структуре ретроспективной когорты.

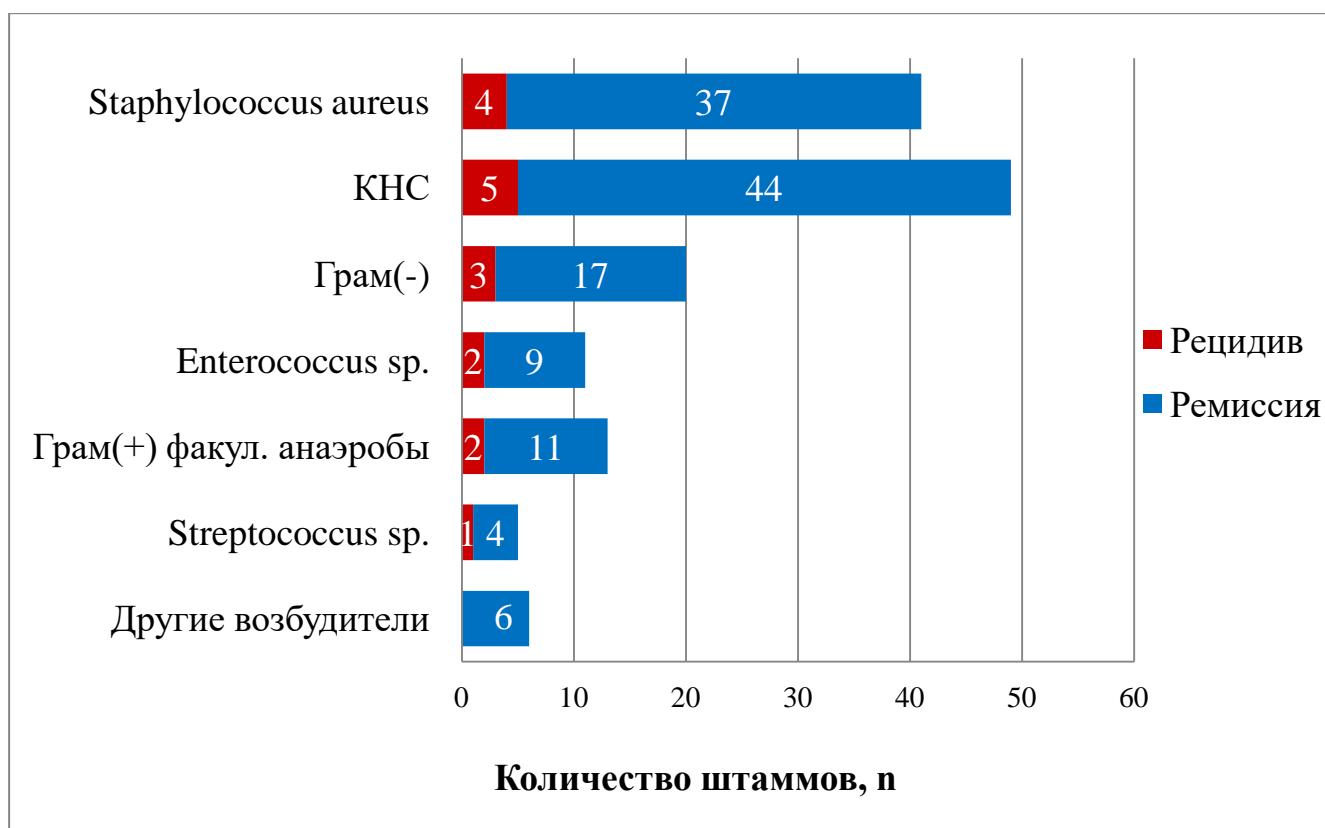


Рис. 5.6. Структура возбудителей перипротезной инфекции в зависимости от развития ее рецидивов.

#### 5.4. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в проспективных клинических группах.

Изучение дооперационных лабораторных показателей выявило наличие средней силы достоверной корреляционной связи (КК -0,370;  $p < 0,05$ ) возраста со снижением уровня гемоглобина, что свидетельствует о более высоком риске развития анемии на фоне ППИ в области ТБС у пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, была установлена средней силы достоверная обратная корреляционная связь (КК -0,300;  $p < 0,05$ ) между уровнем СРБ и уровнем гемоглобина, что, на наш взгляд, может быть объяснено влиянием эндогенной интоксикации, являющейся проявлением инфекционно-воспалительного процесса, на развитие анемии у пациентов с ППИ в области ТБС. Медианы изученных лабораторных показателей представлены в таблице 5.3. Следует особо отметить, что проведенный анализ не выявил ( $p > 0,05$ ) значимых различий между группами в уровне до- и послеоперационных показателей.

Таблица 5.3.

Показатели крови до и после операции среди изучаемых групп

Изучаемые параметры	Группа I, Me (МКИ)	Группа II, Me (МКИ)	Группа III, Me (МКИ)	Группа IV, Me (МКИ)	P
До операции					
СРБ, мг/л	16,4 (11,1 – 51,8)	20,1 (11,5 – 53,6)	23,0 (12 – 38,9)	21,2 (11,0 – 42,2)	0,902
Гемоглобин, г/л	118 (108 – 131)	125 (105 – 133)	125 (112 – 134)	121 (110 – 130)	0,419
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 (4,1 – 4,9)	4,5 (3,9 – 4,9)	4,5 (4,3 – 4,6)	4,5 (4,0 – 4,8)	0,959
После операции					
СРБ, мг/л	20,7 (11,3 – 27,03)	13,4 (8,6 – 27,4)	20,0 (13,3 – 27,1)	16,7 (13,3 – 27,1)	0,583
Гемоглобин, г/л	100 (89 – 106)	100 (96 – 111)	97 (92 – 105)	99 (93 – 110)	0,284
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,5 (3,4 – 4,05)	3,6 (3,4 – 4,1)	3,7 (3,3 – 3,8)	3,6 (3,3 – 4,0)	0,832

### **5.5. Оценка влияния модифицированной схемы периоперационного ведения пациентов на объем кровопотери.**

Оценка влияния предложенной нами модифицированной схемы периоперационного ведения пациентов изученного профиля, предполагавшей короткий сроком дренирования операционной раны в течение одних суток и старт ТП после выполненной операции проводилась в проспективных клинических группах I, II и III. При этом для анализа влияния предлагаемых нами изменений периоперационной тактики ведения пациентов с ППИ в области ТБС были изучены продолжительность хирургических операций, объем кровопотери (интраоперационной, дренажной и суммарной), а также пункционного аспирата при послеоперационных пункциях.

Установлено, что средняя продолжительность выполненных saniрующих операций во всех трех группах была сопоставима и составила около 200 минут, а небольшие различия в значениях этого показателя не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Эти результаты свидетельствуют о сопоставимой травматичности проведенных оперативных вмешательств в группах сравнения и, следовательно, отсутствии ее влияния на объем кровопотери (табл. 5.4).

Корреляционный анализ полученных данных по методу Спирмена показал наличие сильной достоверной прямой корреляционной связи (КК  $-0,712$ ;  $p < 0,05$ ) модифицированной тактики со снижением объема дренажной кровопотери, а также присутствие средней силы прямой корреляционной связи со снижением суммарной кровопотери (КК  $-0,451$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, была нами выявлена средней силы прямая достоверная связь (КК  $0,342$ ;  $p < 0,05$ ) между применяемой тактикой периоперационного ведения наших пациентов и увеличением объема аспирата, полученного в результате пункций в области послеоперационной раны. Эти тенденции были также подтверждены результатами межгруппового анализа медиан изученных показателей, которые суммированы и представлены ниже в таблице 5.4.

Продолжительность saniрующих операций  
и показатели кровопотери в группах

Исследуемые параметры	Группа I, Me (МКИ)	Группа II, Me (МКИ)	Группа III, Me (МКИ)	P*
Продолжительность операции, мин	208 (180 – 207)	200 (181 – 225)	195 (180-210)	0,405
Объем интраоперационной кровопотери, мл	800 (500 – 1000)	700 (500 – 800)	600 (400 – 800)	0,221
Объем дренажной кровопотери, мл	435 (370 – 490)	450 (385 – 410)	240 (190 – 270)	< 0,0001
Объем пункционного аспирата, мл	20 (3 – 35)	30 (20 – 48)	40 (25-50)	0,0049
Объем суммарной кровопотери, мл	1261 (1000 – 1530)	1135 (970 – 1305)	865 (740 – 1060)	0,001

\* Статистический анализ для проверки равенства медиан нескольких выборок с применением критерия Краскела – Уоллиса

По данным клинического осмотра и УЗИ вен нижних конечностей у пациентов проспективной когорты (n=90), вне зависимости от используемого режима тромбопрофилактики, данных за тромбоз глубоких вен выявлено не было.

Таким образом, только модификация режима профилактики ТГВ и ТЭЛА, а именно отсутствие введения антикоагулянта за 12 часов до операции и его введение только с первых суток после проведенной операции, без сокращения срока дренирования операционной раны не позволила статистически значимо ( $p > 0,05$ ) снизить объем интраоперационной кровопотери. Наибольшее влияние на исследуемые показатели оказала комбинация модифицированной профилактики ТГВ и



ТЭЛА с сокращением срока дренирования послеоперационной раны с четырех до одних суток.

Кроме того, отсроченное начало фармакологической ТП в сочетании с коротким сроком дренирования позволило значимо ( $p < 0,01$ ) снизить необходимость в трансфузии: в среднем на одну дозу аллогенной крови и свежезамороженной плазмы (таб. 5.5).

Таблица 5.5.

Объем трансфузии компонентов крови в клинических группах

Исследуемые параметры	Группа I, Me (МКИ)	Группа II, Me (МКИ)	Группа III, Me (МКИ)	P*
Объем перелитой аллогенной крови, мл	600 (300 – 638)	300 (0 – 600)	275 (0 – 300)	0.004
Объем перелитой плазмы, мл	600 (550 – 765)	300 (0 – 580)	275 (0 – 515)	0.0007

\* Статистический анализ для проверки равенства медиан нескольких выборок с применением критерия Краскела – Уоллиса

Частота рецидивов хронического инфекционного процесса в области ТБС была сопоставима и составила 13% ( $n=4$ ) в группе I и по 10% ( $n=3$ ) в группах II и III. Значимых различий в купировании ППИ между группами установлено не было ( $p > 0,05$ ). В одном случае у пациента из группы I развился рецидив инфекционного процесса через 10 дней после оперативного вмешательства. Через 3 недели, несмотря на проводимое лечение, у этого пациента развился ДВС-синдром и сепсис. Септический процесс был купирован, однако пациент был выписан из нашего стационара с сохранившейся фистулой и под прикрытием супрессивной антибактериальной терапии.

В остальных клинических случаях пациенты были выписаны в срок на 14-е сутки после снятия швов с раны и формирования послеоперационного рубца. Рецидив инфекционного процесса развился в среднем через 95 дней (МКИ 72-108) дней после выписки. У четверых пациентов (у 2-х – из группы I, одного – из

группы II и одного – из группы III) сформировался свищевой ход в области послеоперационного рубца. У остальных 5 пациентов (n=1 – из группы I, n=2 – из группы II и n=2 – из группы III) были отмечены локальные признаки рецидива инфекционного процесса, который был подтвержден бактериологическим исследованием аспирата перед вторым этапом лечения. Таким образом, доля пациентов со стойкой ремиссией ППИ в группах I – III составила 89%.

Среди 80 пациентов с ремиссией инфекционного процесса второй этап хирургического лечения был выполнен у 75 пациентов (93,8%). Противопоказания для этапного оперативного лечения в связи с сопутствующей патологией были установлены у пяти пациентов (n=2 – из группы I, n=1 – из группы II и n=2 – из группы III). В течение одного года после saniрующей операции рецидив ППИ развился в одном наблюдении (группа II) из 75 случаев, что потребовало повторной госпитализации в отделение гнойной хирургии. Таким образом, эффективность второго этапа лечения составила 99%.

#### **5.6. Оценка влияния новой полимерной композиции в комбинации с модифицированной схемой периоперационного ведения пациентов на объем кровопотери.**

Клиническая апробация новой полимерной композиции была проведена с одобрения локального этического комитета (ЛЭК) в ограниченной группе пациентов – IV группа (n=30). Сравнение проводилось между III и IV группами, в которых применялась модифицированная тактика периоперационного ведения пациентов. При этом были изучены и проанализированы показатели, описанные ранее в разделе 5.4.

Сравнение показателей продолжительности операции и периоперационной кровопотери не выявили статистически значимой ( $p > 0,05$ ) разницы в исследуемых показателях, представленных в таблице 5.6. Однако, несмотря на отсутствие эффекта от примененной НПК, показатели кровопотери в группе IV были сопоставимы с данными группы III, что свидетельствует в пользу эффективности модифицированной схемы периоперационного ведения пациентов с ППИ в области ТБС.

Таблица 5.6.

Продолжительность saniрующих операций и показатели кровопотери в группах.

Исследуемые параметры	Группа III, Me (MKI)	Группа IV, Me (MKI)	p*
Продолжительность операции, мин.	195 (180-210)	205 (185 – 215)	0,405
Объем интраоперационной кровопотери, мл	600 (400 – 800)	650 (450 – 900)	0,380
Объем дренажной кровопотери, мл.	240 (190 – 270)	230 (180 – 250)	0, 450
Объем пункционного аспирата, мл.	40 (25-50)	35 (25 – 45)	0,258
Объем суммарной кровопотери, мл.	865 (740 – 1060)	880 (780 – 1110)	0,315

\* Статистический анализ для проверки равенства медиан двух выборок с применением критерия Манна – Уитни

Аналогичную тенденцию с отсутствием влияния НПК на объем кровопотери мы наблюдали также при изучении объемов перелитых компонентов крови. Статистическая обработка количественных данных не установила значимых различий ( $p > 0,05$ ) в объемах перелитой аллогенной крови и плазмы, используемых для компенсации кровопотери (таб. 5.7).

Таблица 5.7.

Объем трансфузии компонентов крови в клинических группах

Исследуемые параметры	Группа III, Me (MKI)	Группа IV, Me (MKI)	P*
Объем перелитой аллогенной крови, мл.	275 (0 – 300)	300 (0 – 350)	0,375
Объем перелитой плазмы, мл.	275 (0 – 515)	325 (0 – 575)	0, 428

\* Статистический анализ для проверки равенства медиан двух выборок с применением критерия Манна – Уитни.

По данным клинического осмотра и УЗИ вен нижних конечностей у пациентов IV группы (n=30) данных за тромбоз глубоких вен не было. Частота рецидивов хронического инфекционного процесса в области ТБС сустава в группе IV была изучена только после выполнения первого этапа. Это связано с тем, что включение пациентов в данную группу началось только после получения результатов ретроспективного и экспериментального исследования. При этом период наблюдения за пациентами четвертой группы составил 110 дней (МКИ 85 – 133).

В период наблюдения установлено, что рецидив хронической ППИ развился у 2 пациентов в сроки до 3 месяцев после операции, что показало высокую долю пациентов с купированной ППИ после 1 этапа – 93,3%. Из оставшихся 28 пациентов со спейсерами ревизионное эндопротезирование было выполнено у 5 пациентов. В настоящее время ни один из пяти человек не предъявляет жалобы и не имеет клинических признаков, которые можно расценить как рецидив ППИ.

Приводим клинический пример успешного лечения пациентки из группы IV, в лечении которой была использована НПК и модифицированная схема ТП (рис. 5.7).

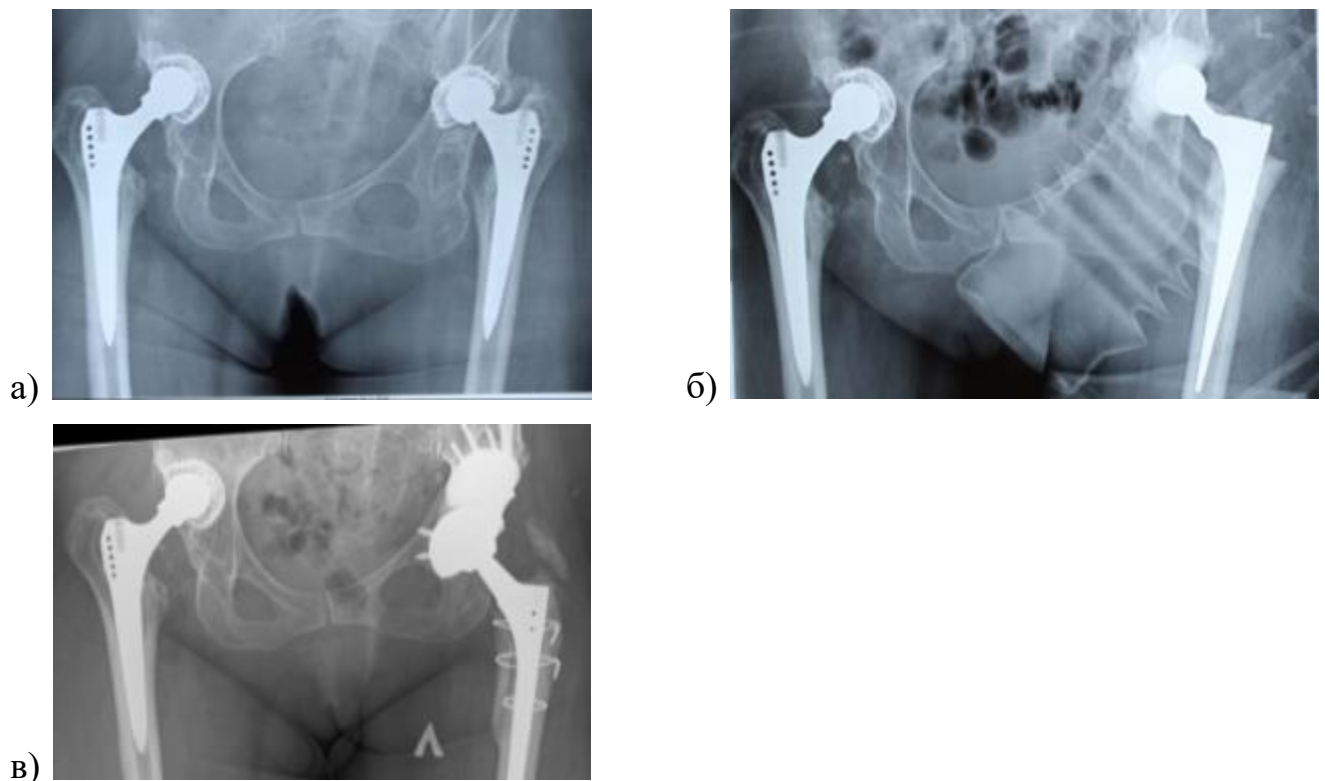


Рис. 5.7. Пример успешного лечения пациентки К., 65 лет. Представлены обзорные рентгенограммы таза: а) при поступлении с ППИ левого ТБС; б) после установки артикулирующего АЦС; в) после ревизионного эндопротезирования.

Пациентка К., 73 лет, с левосторонним вторичным коксартрозом на фоне ревматоидного артрита поступила в 4-е отделение клиники ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» с хронической глубокой ППИ левого ТБС, тип III по D.T. Tsukayama (рис. 5.7.а). Инфекционный процесс был обусловлен полимикробной инфекцией: *Ps. aeruginosa*, *S. epidermidis*. Выполнено удаление эндопротеза ТБС и установка артикулирующего антимикробного цементного спейсера (рис. 5.7.б). В ходе операции была использована разработанная нами новая полимерная композиция с гемостатическими и антимикробными свойствами, короткий период (1 сутки) дренирования операционной раны и также модифицированная схема тромбопрофилактики. Пациентка была выписана на 14-е сутки после операции. В результате лечения была достигнута стойкая ремиссия ППИ, что позволило через 4 месяца провести успешное ревизионное эндопротезирование левого ТБС (рис. 5.7. в).

Таким образом, новая полимерная композиция не продемонстрировала значимых преимуществ в отношении сокращения объема периоперационной кровопотери. Однако, выполненный эксперимент подтвердил положительный кровосберегающий эффект модифицированной схемы ТП и короткого срока дренирования, что представляет наибольший научный и практический интерес по итогам проспективной части исследования.

### **5.7. Сравнение эффективности лечения пациентов ретроспективной и проспективной когорт.**

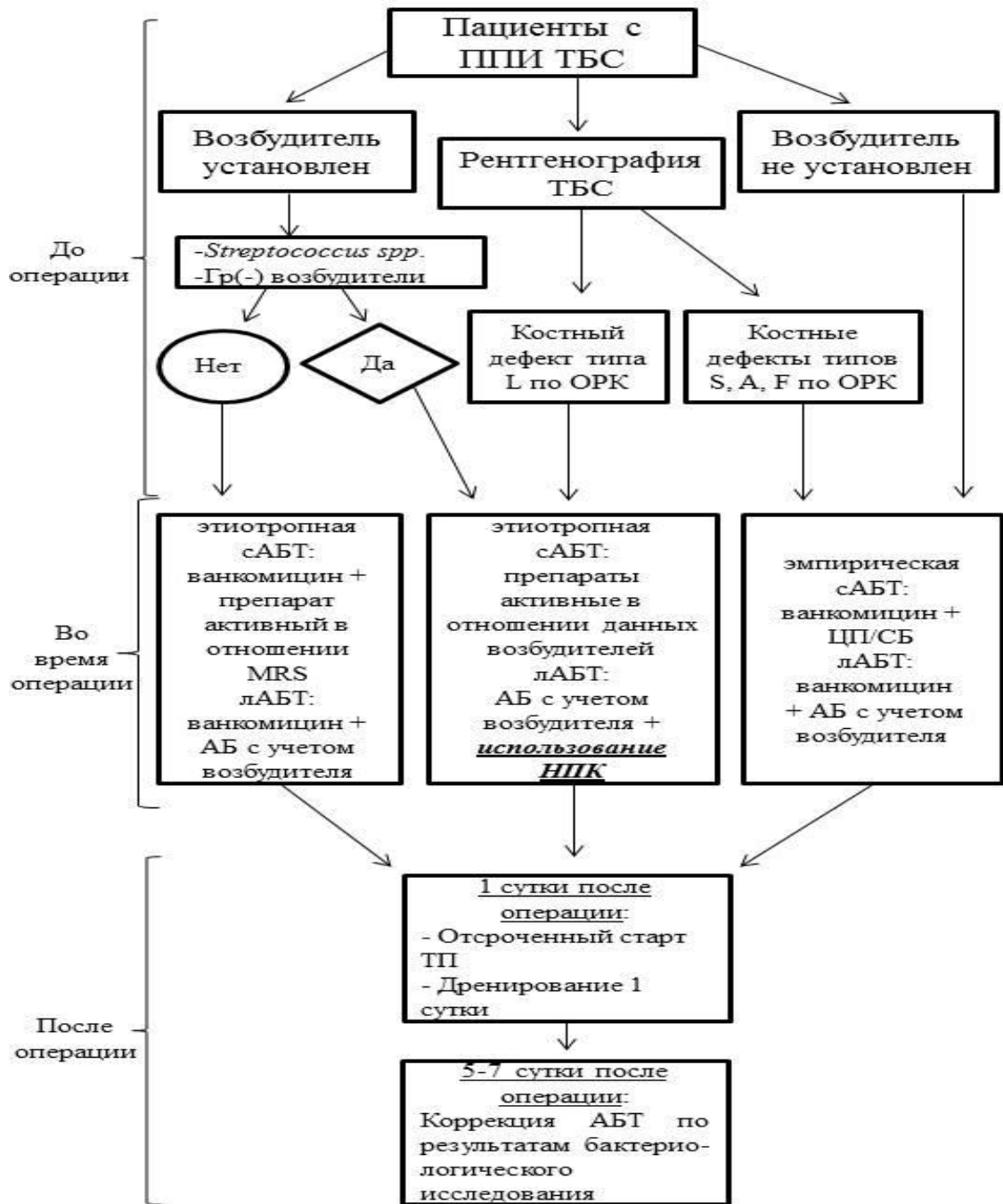
Частота достижения ремиссии ППИ в различных клинических группах проспективной части исследования была следующей: 86,3% – у группы I; 90,0% – у групп II и III и 93,3% – у группы IV, соответственно. Межгрупповой анализ не установил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) по данному показателю. При этом частота купирования ППИ после первого этапа лечения в ретроспективной когорте была существенно ниже и составила 76,2%. Сокращение времени дренирования в комбинации с отложенным стартом тромбопрофилактики позволили

статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизить вероятность развития рецидива ППИ по сравнению с ретроспективной группой (ОР 0,3; ДИ 0,2 – 0,8).

Изучение частоты достижения ремиссии после второго этапа в проспективной когорте показало следующие цифры: 100% – для групп I и III; 96,2% – для группы II. Данный показатель после второго этапа составил 97,2% в ретроспективной когорте. По этому показателю проведенный сравнительный анализ не выявил статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) в показателях эффективности как между группами проспективной когорты, так и между пациентами из ретроспективной и проспективной частей исследования.

Подводя итоги проделанной работы по совершенствованию комплексного лечения пациентов с ППИ в области ТБС, необходимо отметить, что полученные результаты настоящего диссертационного исследования нашли отражение в оптимизированном лечебном алгоритме, представленном на схеме (Рис.5.7). Этот алгоритм учитывает выявленные факторы риска развития рецидивов ППИ, способствует снижению периоперационной кровопотери в ходе saniрующего этапа оперативного лечения и сохраняет высокую безопасность тромбoproфилактики.

В соответствии с предложенным алгоритмом на дооперационном этапе проводится анализ рентгенограмм и возбудителя ППИ. В случае выявления Gr(–) бактерий, *Streptococcus spp.* или костных дефектов типа L (которые подтверждаются интраоперационно) целесообразно в конце операции ввести пациенту новую полимерную композицию. В случае выявления иных возбудителей или отсутствии верифицированного патогенного микроорганизма, а также костных дефектов типов S, A или F, пациента рекомендуется вести по стандартному протоколу антибиотикотерапии. Старт тромбoproфилактики следует выполнять не позднее 12 часов после операции по достижению гемостаза в операционной ране, а ее дренирование целесообразно проводить в течение одних суток. При этом в послеоперационном периоде должна проводиться коррекция системной антибиотикотерапии в соответствии в антибиотикограммой возбудителей, идентифицированных из тканевых биоптатов и компонентов эндопротеза.



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 – метициллинрезистентные штаммы.

Рис. 5.7. Усовершенствованный алгоритм лечебной тактики у пациентов с ППИ в области ТБС.

### 5.8. Резюме.

В результате проведенного проспективного исследования выполнен анализ влияния модифицированной схемы периоперационного ведения и НПК среди четырех сопоставимых клинических групп профильных пациентов.

Изучение размеров костных дефектов и этиологии ППИ подтвердил тренды, выявленные в ретроспективной части нашего исследования. Среди пациентов с ППИ в области ТБС преобладали пациенты с малыми равномерными костными дефектами типа S. При изучении возбудителей было установлено, что мономикробная инфекция встречается наиболее часто, а ее возбудителями чаще всего становятся *Staphylococcus spp.* При этом для метициллинрезистентных штаммов львиная доля приходится на *S.epidermidis*. Таким образом, добавление ванкомицина к антимикробным цементным спейсерам оказывается обоснованной мерой по борьбе с ППИ в качестве эмпирической терапии.

Изучение различных схем периоперационного ведения пациентов с ППИ в области ТБС выявило положительный кровосберегающий эффект на суммарную кровопотерю при использовании дренажей в течение одних суток и старте тромبوпрофилактики после операции. При этом предложенная схема оказалась безопасной в плане профилактики ТЭЛА и не влияла на частоту развития рецидивов ППИ. Кроме того, предложенная модификация периоперационного ведения позволила статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизить частоту развития рецидивов по сравнению с ретроспективной частью исследования (ОР 0,3; ДИ 0,2 – 0,8).

Изученная в эксперименте новая полимерная композиция (НПК) была безопасна для тромبوпрофилактики, однако не оказала значимого эффекта на частоту развития ППИ. На наш взгляд, данное обстоятельство требует проведения дополнительных клинических исследований с накоплением большего числа клинических наблюдений.

В целом, необходимо отметить, что проспективная часть исследования завершилась выявлением положительного кровосберегающего эффекта от модификации схемы периоперационного ведения. Поэтому эта схема может быть предложена для более широкого применения в клинике у профильных пациентов.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее диссертационное исследование посвящено совершенствованию комплексного хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава. Актуальность данной проблемы связана с высокой частотой рецидивов ППИ, которая варьирует по результатам различных исследований в широкой диапозоне – от 5% до 30% [36, 44, 79, 99]. При этом факторы, которые могут влиять на развитие рецидивов ППИ, изучены недостаточно. Кроме того, существующие стандартные схемы профилактики венозных тромбозных осложнений ВТЭО у пациентов после больших ортопедических вмешательств не учитывают специфику инфекционного процесса при ППИ. При наличии обширных мягкотканых и костных дефектов в области санации эти схемы могут приводить к развитию массивных послеоперационных гематом, которые в ряде случаев служат питательной средой для планктонных форм микроорганизмов [1, 101] и могут приводить к рецидиву инфекционного процесса или развитию суперинфекции [30, 224].

С учетом перечисленных выше нерешенных вопросов была выбрана тема и определена цель нашего диссертационного 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. Для реализации указанной цели были сформулированы пять задач, которые решались в ходе клинико-экспериментального исследования.

Решения первых двух задач было проведено посредством ретроспективного анализа исходов лечения 316 пациентов с хронической ППИ в области ТБС. В частности, для решения первой задачи было проведено изучение зависимости частоты рецидивов ППИ в области ТБС от характера возбудителей и числа перенесенных санлирующих операций с установкой антимикробного цементного спейсера. Ретроспективный анализ показал, что доля пациентов со стойкой ремиссией ППИ после выполнения санлирующего 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 их имплантацией, а выполнение санации без удаления спейсера продемонстрировало крайне низкую эффективность. Проведение резекционной артропластики ТБС с мышечной пластикой осевым лоскутом показало существенное ( $p < 0,05$ ) преимущество перед вторичной хирургической обработкой ( $n=20$ ), несмотря на малое число наблюдений ( $n=6$ ). Следует также отметить, что полученные нами данные об эффективности такой мышечной пластики соответствуют данным специальной научной литературы [7, 30, 49].

В ходе нашего исследования было показано, 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) явились 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 хронической впервые выявленной перипротезной инфекции в области ТБС.

В рамках решения второй задачи диссертационного исследования были изучены характер и величина костных дефектов, формирующихся у пациентов с ППИ в области ТБС. Для исключения влияния на размер дефектов количества предшествующих операций была сделана выборка из общей ретроспективной когорты, включавшая пациентов с развитием ППИ только после первичного ЭП ТБС ( $n=240$ ). Далее на основе общепринятой классификации W.Paprosky была разработана собственная оригинальная рабочая классификация дефектов костей, образующих тазобедренный сустав. В результате были выделены 4 типа костных дефектов: малые (S) и большие (L) равномерные дефекты, а также с преимущественным поражением тазовой кости в области вертлужной впадины (A) или проксималь-

ного отдела бедренной кости (F), которая подробно описана ранее в разделе 2.4.1. диссертации.

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 повышают риск рецидивов ППИ в 2,1 раза (ДИ 1,4 – 3,3). По-видимому, массивные дефекты данного типа являются следствием длительно текущего инфекционного процесса с выраженным септическим остеолитом костей, образующих ТБС, что подтверждается слабой корреляционной связью между данными явлениями ( $KK=0,26$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, существуют объективные сложности с выполнением санации инфекционных очагов у пациентов со столь обширными костными дефектами, когда технические возможности не позволяют выполнить радикальную хирургическую обработку таких очагов, нередко распространяющихся в полость малого таза или на протяжении всего дистального отдела бедренной кости. Полученные результаты ретроспективного анализа позволили решить поставленные задачи и уточнить направления экспериментальной и проспективной частей нашего исследования.

При решении третьей задачи нашей диссертационной работы были выполнены эксперименты на животных, в ходе которых был определен оптимальный состав новой полимерной антимикробной композиции с гемостатическими свойствами для локального применения, а также изучено ее влияние на клинко-морфологические изменения в тканях на экспериментальной модели периимплантной инфекции. В частности, 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 этой композиции продемонстрировал в эксперименте значимое 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 котором была проведена оценка ее влияния на длительность кровотечения из костной раны, а также изучены морфологические изменения при имплантации инфицированной спицы в канал

бедренной кости экспериментальных животных. Применение обсуждаемой композиции позволило статистически значимо ( $p < 0,05$ ) сократить время кровотечения, а также продемонстрировало положительное влияние на процессы регенерации в инфицированной костной ране. При этом в основной (опытной) группе животных было отмечено снижение выраженности воспаления и ускорение процессов костного ремоделирования. Полученные результаты экспериментальных исследований позволили решить третью задачу и обосновать ограниченное клиническое использование новой полимерной композиции в проспективной части исследования.

Четвертая задача нашей работы предполагала изучение влияния различных схем периоперационного ведения профильных пациентов в ходе saniрующих операций с установкой антимикробных цементных спейсеров. Для этого в ходе проспективного клинического исследования нами было проведено сравнение трех схем периоперационного ведения, которые различались временем начала тромбопрофилактики и длительностью дренирования послеоперационной раны. При этом клинически значимый и достоверный положительный эффект был достигнут ( $p < 0,05$ ) при использовании оригинальной методики профилактики периоперационной кровопотери, сочетающей отсроченное введение антикоагулянтов с коротким сроком дренирования послеоперационной раны в течение одних суток. В частности, предложенный нами способ периоперационного ведения пациентов с ППИ в области ТБС, на который был получен патент РФ на изобретение № RU 2698175 C1, позволил снизить объем суммарной кровопотери в среднем на 300 мл в отношении традиционной схемы периоперационного ведения, а также позволил сократить необходимость в переливании дозы аллогенной крови и свежзамороженной плазмы объемом по 300 мл.

Помимо этого, в ходе проспективной части нашего исследования в четвертой клинической группе было проведено сравнение модифицированной тактики периоперационного ведения профильных пациентов в комбинации с локальным применением разработанной новой полимерной антимикробной композиции с гемостатическими свойствами. Эффективность лечения в клинических группах сравнения оказалась сопоставимой и составила 90% – в группе без композиции с

93% – в группе с ее применением. Совместная оценка результатов нашего клинического и экспериментального исследования позволили сформулировать показания к использованию обсуждаемой композиции в клинике, в частности – наличие выявленных нами факторов риска рецидива ППИ в области ТБС. Таким образом, полученные результаты проспективной части нашего клинического исследования дали ответы на поставленные вопросы в рамках четвертой задачи диссертационной работы.

Решение пятой задачи нашего диссертационного исследования заключалось в обобщении полученных данных в клинике и эксперименте. Совокупные результаты, полученные в ходе решения первых четырех задач нашей работы, позволили усовершенствовать тактику периоперационного ведения пациентов с хронической ППИ в области ТБС на первом этапе их хирургического лечения и сформулировать соответствующие обоснованные рекомендации, что позволило значимо ( $p < 0,05$ ) увеличить долю пациентов с купированием ППИ с 76,2% в ретроспективной группе до 91,1% в проспективной клинической группе, сохранив при этом высокую эффективность второго этапа хирургического лечения (97,2%).

Последовательное решение всех пяти задач нашей диссертационной работы позволило, на наш взгляд, реализовать его цель. Сформулированные по итогам проведенной работы выводы и практические рекомендации представлены далее в двух следующих разделах диссертации.

## 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 saniрующего 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 санитизирующих 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 оставлением 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 С1), 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 Gr(–) 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АЦС – антимикробный цементный спейсер  
БК – бедренная кость  
ВВ – вертлужная впадина  
ВХО – вторичная хирургическая обработка  
СРБ – С-реактивный белок  
ДИ – доверительный интервал  
КК – коэффициент корреляции  
КНС – коагулазонегативные стафилококки  
ЛАМТ – локальная антимикробная терапия  
Ме – медиана  
МКИ – межквартильный интервал  
НМГ – низкомолекулярный гепарин  
НПК – новая полимерная композиция  
ОР – относительный риск  
ОРК – оригинальная рабочая классификация  
ПВП – поливинилпирролидон  
ППИ – перипротезная инфекция  
РХО – радикальная хирургическая обработка  
ТБС – тазобедренный сустав  
ТГВ – тромбоз глубоких вен  
ТК – транексамовая кислота  
ТП – тромбопрофилактика  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФР – физиологический раствор  
CDC – Center for Disease Control  
MRS – methicillin-resistant strains  
MRSA – methicillin-resistant Staphylococcus aureus  
MRSE – methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахтямов, И.Ф. Роль аспирационного дренирования при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.Ф. Ахтямов, И.И. Кузьмин, О.И. Кузьмин, М.А.Кислицын // Казанский медицинский журнал.– 2005.– Т. 86, № 6.– С. 493-497.
2. Ахтямов, И.Ф. Костный цемент и локальная антибиотикотерапия в гнойной остеологии / И.Ф. Ахтямов, Г.В. Куропаткин, Э.Б. Гатина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – №3. – С. 81-87.
3. Божкова, С.А. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии : дис. д-ра мед. наук / Божкова Светлана Анатольевна. – СПб., 2016. – 308 с.
4. Божкова, С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы) / С.А. Божкова // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3. – С. 126-136.
5. Божкова, С.А., Экспериментально-клиническое исследование фенотипических особенностей штаммов *S. epidermidis* и их роль в возникновении и развитии имплантат-ассоциированной инфекции после ортопедических операций / С.А. Божкова, Т.Я. Богданова, М.В. Краснова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 2. – С. 68-77.
6. Божкова, С.А. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 20-31.
7. Божкова, С.А. Резекционная артропластика с пересадкой островкового мышечного лоскута у больных с перипротезной инфекцией / С.А. Божкова, В.Н. Ливенцов, А.Ю. Кочиш [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 2. – С. 32-38.
8. Божкова, С.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы) / С.А. Божкова, А.А. Новокшенова, В.А. Конев // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 3. – С. 92-107.

9. Божкова, С.А. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, М.В. Краснова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 115-123.
10. Божкова, С.А., Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, М.В. Краснова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 4. – С. 5-15.
11. Борисов, Д.Б. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: эпидемиологические аспекты и влияние на качество жизни / Д.Б. Борисов, М.Ю. Киров // Экология человека. – 2013. – № 8. – С. 52-57.
12. Борисов, Д.Б. Внутрисуставное введение транексамовой кислоты при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Д.Б. Борисов, Тюряпин А.А., М.Ю. Киров, Н.А. Истомина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 4.
13. Брико, Н.И. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации / Сост.: Н.И. Брико, С.А. Божкова [и др.]. – Н. Новгород : Ремедиум Приволжье, 2018. – 72 с.
14. Буеверов, А.О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Е.Л. Буеверова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, №. 3. – С. 207-216.
15. Бушма, К.М. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов / К.М. Бушма, В.В. Спас, И.А. Шапель [и др.] // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, №. 1. – С. 157-162.
16. Винклер, Т. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Т. Винклер, А. Трампуш, Н. Ренц [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2016. – № 1. – С. 33-45.

17. Волошин, В.П. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава при глубокой инфекции / В.П. Волошин, А.В.Еремин, Г.А. Оноприенко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – С. 35-44.
18. Волошин, В.П. Местное действие антибиотика при лечении инфекции костей и суставов / В.П. Волошин, А.В. Еремин, С.А. Ошкуков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22405>.
19. Ежов, И.Ю. Проблема гнойно-некротических и ранних гнойно-септических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.Ю. Ежов, А.А. Корыткин, М.И. Бобров [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 22-25.
20. Загородний, Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика / Н.В. Загородний. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2013. – С. 7-15.
21. Зиатдинов, Б.Г. Факторы риска развития венозных тромбозов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава / Б.Г. Зиатдинов, И.Ф. Ахтямов // Вестник травматологии и ортопедии. – 2016. – № 4. – С. 22-23.
22. Кавалерский, Г.М. Индивидуальные артикулирующие спейсеры в ревизионной хирургии тазобедренного сустава / Г.М. Кавалерский, В.Ю. Мурылев, Я.А. Рукин [и др.] // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – №5 (313). – С. 95-103.
23. Квиникадзе, Г.Э. Использование вакуумной терапии в лечении перипротезной инфекции после артропластики тазобедренного сустава / Г.Э. Квиникадзе, И.И. Руссу, С.А. Линник // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 8. – С. 50-54.
24. Кильметов, Т.А. Локальная антибиотикотерапия при инфекции области эндопротеза сустава / Т.А. Кильметов, И.Ф. Ахтямов, И.Ш. Гильмутдинов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 3. – С. 405-411.
25. Ключин, Н.М. Методики лечения больных с парапротезной инфекцией тазобедренного сустава с применением временных фиксирующих систем / Н.М. Ключин, Ю.В. Абабков, А.М. Ермаков // Современные проблемы науки и

образования. – 2014. – № 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13305>.

26. Ключин, Н.М. Значение клинико-рентгенологических исследований в диагностике и лечении больных с перипротезной инфекцией после эндопротезирования тазобедренного сустава / Н.М. Ключин, А.М. Ермаков, Ю.В. Абабков, С.В. Кушнарев // Гений ортопедии. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 341-345.

27. Ключин, Н.М. Результат лечения двусторонней перипротезной инфекции тазобедренных суставов / Н.М. Ключин, А.М. Ермаков, А.В. Каминский [и др.] // Гений ортопедии. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 81-85.

28. Комаров, Р.Н. Применение спейсеров в лечении периимплантной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава / Р.Н. Комаров, А.В. Новиков, В.Н. Митрофанов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.– URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14954>

29. Конев, В.А. Эффективность использования биорезорбируемых материалов для заполнения костных полостей при остеонекрозе головки бедренной кости / В.А. Конев, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 3. – С. 28-38.

30. Кузьмин, И.И. Профилактика инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.И. Кузьмин, И.Ф. Ахтямов // Гений ортопедии. – 2001. – № 3. – С.105-110.

31. Куковенко, Г.А. Важность выполнения алгоритма диагностики поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров, С.С. Алексеев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, №4. – С. 75-87.

32. Ливенцов, В.Н. Трудноизлечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты saniрующих операций / В.Н. Ливенцов, С.А. Божкова, А.Ю. Кочиш [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 88-97.

33. Линник, С.А. Обоснование выбора спейсера при лечении поздней перипротезной инфекции области тазобедренного сустава / С.А. Линник,

Г.Э. Квиникадзе, Д.В. Кравцов [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – № 3. – С. 79-85.

34. Лычагин, А.В. Вопросы дренирования раны при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава. (Литературный обзор) / А.В. Лычагин, А.А. Грицюк, А.Ш. Гасымов // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2018. – № 1 (31). – С. 28-33.

35. Лю Бо. Анализ эффективности санлирующих операций при параэндопротезной инфекции / Лю Бо, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 2. – С. 22-29.

36. Лю Бо. Эффективность первого этапа двухэтапной ревизии при параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава / Лю Бо, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 3. – С. 5-14.

37. Миронов, С.П. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) / С.П. Миронов, А.В. Цискарашвили, Д.С. Горбатюк // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25, № 4. - С. 610-621.

38. Митрофанов, В.Н. Хирургическое лечение пациентов с хроническим остеомиелитом с применением остеопластических материалов / В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2012. – №3. – С. 55.

39. Мурылев, В.Ю. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В.Ю. Мурылев, Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 95-104.

40. Мурылев, В.Ю. Применение спейсеров для лечения глубокой перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов / В.Ю. Мурылев, М.Ю. Холодаев, Я.А. Рукин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – №3. – С. 18-24.

41. Мясоедов, А.А. Факторы риска развития перипротезной инфекции после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава / А.А. Мясоедов, С.С.

Торопов, Г.В. Березин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 40-47.

42. Ортопедия. Клинические рекомендации / Под ред. акад. С.П. Миронова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 784 с.

43. Павлов, В.В. Двухэтапное реэндопротезирование тазобедренного сустава при обширном дефекте костной ткани вертлужной впадины (случай из практики) / В.В. Павлов, И.А. Кирилова, М.В. Ефименко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 125-133.

44. Павлов, В.В. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции / В.В. Павлов, Н.В. Петрова, Т.У. Шералиев // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 109-116.

45. Павлов, В.В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы) / В.В. Павлов, М.А. Садовой, В.М. Прохоренко // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 1. – С. 116-128.

46. Парвизи, Д. Материалы второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции : Пер. с англ. / Д. Парвизи, Т. Герке. – СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2019. – 314 с.

47. Парвизи, Д. Материалы международной согласительной конференции по перипротезной инфекции. Пер. с англ./ Д. Парвизи, Т. Герке. – СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2014. – 355 с.

48. Преображенский, П.М. Результаты этапного лечения пациентов с перипротезной инфекцией после эндопротезирования коленного сустава / П.М. Преображенский, С.А. Божкова, А.В. Каземирский, М.Ю. Гончаров // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 98-107.

49. Привольнев, В.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекции костной ткани / В.В. Привольнев, А.В. Родин, Е.В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 118-131.

50. Профилактика венозных тромбозных осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации / под общей ред. акад. С.П. Миронова // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 1 (63). Приложение.

51. Прохоренко, В.М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава / В.М. Прохоренко. – Новосибирск, 2007. – 117 с.

52. Романо, К.Л. Применение имплантатов с антибактериальным покрытием в ортопедии и травматологии: современное состояние проблемы / К.Л. Романо, С.А. Божкова, В.А. Артюх [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №4. – С. 64-74.

53. Середа, А.П. Лечение перипротезной инфекции: где и кто? / А.П. Середа, В.Н. Богдан, М.А. Андрианова, М. Беренштейн // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 33-55.

54. Самохин, А.Г. Перспективы развития методов предупреждения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов / А.Г. Самохин, Ю.Н. Козлова, Е.А. Федоров, В.В. Павлов // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. – 2017. – Т. 24, №4. – С. 62-66.

55. Тихилов, Р.М. Использование островковых лоскутов из латеральной широкой мышцы бедра в лечении пациентов с гнойными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, В.Л. Разоренов // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 4. – С. 7-14.

56. Тихилов, Р.М. Опыт использования островкового лоскута из латеральной широкой мышцы бедра для замещения остеомиелитических дефектов в области вертлужной впадины / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, В.Л. Разоренов, Н.Э. Мирзоев // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 3. – С. 26-29.

57. Тихилов, Р.М. Использование технологий реконструктивно-пластической микрохирургии при лечении больных с патологией области тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, Д.И. Кутянов, Л.А. Родоманова, А.Ю. Кочиш // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 1. – С. 5-11.



58. Тихилов, Р.М. Влияние различных факторов на кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, А.Б. Серебряков, И.И. Шубняков [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 3. – С. 5-11.
59. Тихилов, Р.М. Руководство по хирургии тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков. – СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2015. – Т. 2. – С. 258-323.
60. Тихилов, Р.М., Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, А.Н. Коваленко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 2. – С. 5-13.
61. Тихилов, Р.М. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007-2012 годы / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, А.Н. Коваленко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 3. – С. 167-190.
62. Тихилов, Р.М. Эффективность применения транексамовой кислоты для уменьшения кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, М.И. Моханна [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – №1. – С. 29-34.
63. Тряпичников, А.С. Результаты лечения перипротезной инфекции крупных суставов у ВИЧ-позитивных больных / А.С. Тряпичников, А.М. Ермаков, Н.М. Ключин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 117-125.
64. Шевченко, Ю.Л. Комплексная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 8-13.
65. Шубняков, И.И. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? / И.И. Шубняков, Р.М. Тихилов, А.О. Денисов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 9-27.

66. Юосеф, А.И. Проблемные вопросы артропластики у пациентов с избыточной массой тела (обзор зарубежной литературы) / А.И. Юосеф, И.Ф. Ахтямов // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 115-123.
67. Яковелли, С. Кто должен лечить перипротезную инфекцию: необходимость мультидисциплинарного подхода / С. Яковелли, Д. Парвизи // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №4. – С. 28-32.
68. Adeli, B. The infected hip: a treatment algorithm / B. Adeli, J. Parvizi // Semin. Arthro. – 2011. – Vol. 22. – P. 100-102.
69. Agaba, P. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors / P. Agaba, B.J. Kildow, H. Dhotar [et al.] // J. Orthop. – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 537-543.
70. Akkan, S. Evaluating effectiveness of nasal compression with tranexamic acid compared with simple nasal compression and merocel packing: a randomized controlled trial / S. Akkan, Ş.K. Çorbacıoğlu, H. Aytar [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2019. – Vol. 74, N 1. – P. 72-78.
71. Alshryda, S. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H) / S. Alshryda, J. Mason, P. Sarda [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2013. – Vol. 95. – P. 1969-1974.
72. Alvand, A. Clinical outcome of massive endoprostheses used for managing periprosthetic joint infections of the hip and knee / A. Alvand, G. Grammatopoulos, F. de Vos [et al.] // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33, N 3. – P. 829-834.
73. Anagnostakos, K. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo / K. Anagnostakos // Acta Orthop. – 2009. – Vol. 80. – P. 2.
74. Anagnostakos, K. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review / K. Anagnostakos, C. Meyer // Biomed. Res. Int. – 2017. – 2017:4657874.

75. Antony, S. Prosthetic joint and orthopedic device related infections. The role of biofilm in the pathogenesis and treatment / S. Antony, Y. Farran // *Infect. Disord. Drug Targets*. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 22-27.
76. Archibeck, M.J. Total hip arthroplasty after failed internal fixation of proximal femoral fractures / M.J. Archibeck, J.T. Carothers, K.R. Tripuraneni, R.E. White // *J. Arthroplasty*. – 2013. – Vol. 28. – P.168-171.
77. Barrack, R.L. Patient satisfaction and outcome after septic versus aseptic revision total knee arthroplasty / R.L. Barrack, G. Engh, C. Rorabeck [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2000. – Vol. 15, N 8. – P. 990-993.
78. Berend, K.R. Unexpected positive intraoperative cultures and gram stain in revision total hip arthroplasty for presumed aseptic failure / K.R. Berend, A.V. Lombardi Jr., J.B. Adams // *Orthopedics*. – 2007. – Vol. 30, N 12. – P.1051-1053.
79. Berend, K.R. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality / K.R. Berend, A.V. Lombardi Jr., M.J. Morris [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2013. – Vol. 471:510-518.
80. Bergkvist, M. Debridement, antibiotics and implant retention in early periprosthetic joint infection / M. Bergkvist, S.S. Mukka, L. Johansson [et al.] // *Hip Int.* – 2016. – Vol. 26. – P. 138-143.
81. Boddapati, V. Revision total knee arthroplasty for periprosthetic joint infection is associated with increased postoperative morbidity and mortality relative to non-infectious revisions / V. Boddapati, M.C. Fu, D.J. Mayman [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33, N 2. – P. 521-526.
82. Borens, O. Diagnosis of periprosthetic joint infections / O. Borens, S. Corvec, A. Trampuz // *Hip Int.* – 2012. – Vol. 22, Suppl. 8. – P. S9-14.
83. Bori, G. Preliminary results after changing from two-stage to one-stage revision arthroplasty protocol using cementless arthroplasty for chronic infected hip replacements / G. Bori, G. Navarro, L. Morata [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33. – P. 527-532

84. Bozhkova, S. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip / S. Bozhkova, R. Tikhilov, D. Labutin [et al.] // *J. Orthop. Traumatol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 369-376.
85. Bozic, K.J. Comparative Epidemiology of Revision Arthroplasty: Failed THA Poses Greater Clinical and Economic Burdens Than Failed TKA / K.J. Bozic, A.F. Kamath, K. Ong [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2015. – Vol. 473, N 6. – P. 2131-2138.
86. Browne, J.A. Removal of an infected hip arthroplasty is a high-risk surgery: putting morbidity into context with other major nonorthopedic operations / J.A. Browne, J.M. Cancienne, W.M. Novicoff, B.C. Werner // *J. Arthroplasty.* – 2017. – Vol. 32, N 9. – P. 2834-2841.
87. Buchholz, H.W. Management of deep infection of total hip replacement / H.W. Buchholz, R.A. Elson, E. Engelbrecht [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1981. – Vol. 63-B, N 3. – P. 342-353.
88. Burastero, G. Acetabular spacers in 2-stage hip revision: is it worth it? A single-centre retrospective study / G. Burastero, M. Basso, G. Carrega [et al.] // *Hip Int.* – 2017. – Vol. 27. – P. 187-192.
89. Campana, V. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana, G. Milano, E. Pagano [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2014. – Vol. 25, N 10. – P. 2445-2461.
90. Capuano, N. One-stage exchange with antibacterial hydrogel coated implants provides similar results to two-stage revision, without the coating, for the treatment of peri-prosthetic infection / N. Capuano, N. Logoluso, E. Gallazzi [et al.] // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2018. – Vol. 26, N 11. – P. 3362-3367.
91. Castellani, L. Factors associated with choice and success of one-versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses / L. Castellani, N. Daneman, S. Mubareka, R. Jenkinson // *HSS J.* – 2017. – Vol. 13. – P. 224-231.
92. Chalmers, B.P. Two-stage revision total hip arthroplasty with a specific articulating antibiotic spacer design: reliable periprosthetic joint infection eradication and

functional improvement / B.P. Chalmers, T.M. Mabry, M.P. Abdel [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33, N 12. – P. 3746-3753.

93. Chang, Y. Gentamicin in bone cement: a potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty / Y. Chang, C.-L. Tai, P.H. Hsieh, S.W.N. Ueng // *Bone Joint Res.* – 2013. – Vol. 2. – P. 220-226.

94. Charette, R.S. Two-stage revision arthroplasty for the treatment of prosthetic joint infection / R.S. Charette, C.M. Melnic // *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* – 2018. – Vol. 11, N 3. – P. 332-340.

95. Cheng, H. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review / H. Cheng, B.P. Chen, I.M. Soleas [et al.] // *Surg. Infect.* – 2017. – Vol. 18. – P. 722-735.

96. Chiarlone, F. Acetabular custom-made implants for severe acetabular bone defect in revision total hip arthroplasty: a systematic review of the literature / F. Chiarlone, A. Zanirato, L. Cavagnaro [et al.] // *Arch Orthop. Trauma Surg.* – 2020. – Vol. 140, N 3. – P. 415-424.

97. Choi, H.R. Mortality after septic versus aseptic revision total hip arthroplasty: a matched cohort study / H.R. Choi, B. Beecher, H. Bedair // *J. Arthroplasty*. – 2013. – Vol. 28, N 8 Suppl. – P. 56-58.

98. Choi, H.R. The fate of unplanned retention of prosthetic articulating spacers for infected total hip and total knee arthroplasty / H.R. Choi, A.A. Freiberg, H. Malchau [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 690-693.

99. Choi, H.R. Comparison of one-stage revision with antibiotic cement versus two-stage revision results for infected total hip arthroplasty / H.R. Choi, Y.M. Kwon, A.A. Freiberg, H. Malchau // *J. Arthroplasty*. – 2013. – Vol. 28, N 8 Suppl. – P. 66-70.

100. Citak, M. Are preformed articulating spacers superior to surgeon-made articulating spacers in the treatment Of PJI in THA? A literature review / M. Citak, B.A. Masri, B. Springer [et al.] // *Open Orthop. J.* – 2015. – Vol. 9. – P. 255-261.

101. Cobb, J.P. Why use drains? / J.P. Cobb // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1990. – Vol. 72-B. – P. 993-995.

102. Cobo, J. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy / J. Cobo, L.G.S. Miguel, G. Euba [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1632-1637.
103. Cordero-Ampuero, J. Girdlestone procedure: when and why / J. Cordero-Ampuero // *Hip Int.* – 2012. – Vol. 22 Suppl. 8. – P. S36-39.
104. Corona, P.S. Use of modular megaprosthesis in managing chronic end-stage periprosthetic hip and knee infections: Is there an increase in relapse rate? / P.S. Corona, M. Vicente, M. Lalanza [et al.] // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* – 2018. – Vol. 28, N 4. – P. 627-636.
105. Coventry, M.B. Treatment of infection occurring in total hip surgery / M.B. Coventry // *Orthop. Clin. North Am.* – 1975. – Vol. 6, N 4. – P. 991-1003.
106. D'Angelo, F. The use of a preformed spacer in two-stage revision of infected hip arthroplasties / F. D'Angelo, L. Negri, T. Binda [et al.] // *Musculoskelet. Surg.* – 2011. – Vol. 95, N 2. – P. 115-120.
107. Della Valle, C.J. Classification and algorithmic approach to the reconstruction of femoral deficiency in revision total hip arthroplasty / C.J. Della Valle, W.G. Paprosky // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2003. – Vol. 85, N Suppl. 4. – P. 1-6.
108. Drago, L. Does implant coating with antibacterial loaded hydrogel reduce bacterial colonization and biofilm formation in vitro? / L. Drago, W. Boot, K. Dimas [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2014. – Vol. 472, N 11. – P. 3311-3323.
109. Ducloy-Bouthors, A.S. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage / A.S. Ducloy-Bouthors, B. Jude, A. Duhamel [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. R117.
110. Fenelon, G.C. Disarticulation of the hip as a result of failed arthroplasty. A series of 11 cases / G.C. Fenelon, G. Von Foerster, E. Engelbrecht // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1980. – Vol. 62- B. – P. 441-446.
111. Fountain, J.R. The use of total femoral arthroplasty as a limb salvage procedure: the Sheffield experience / J.R. Fountain, J. Dalby-Ball, F.A. Carroll, I. Stockley // *J. Arthroplasty.* – 2007. – Vol. 22. – P. 663-639.

112. Gehrke, T. The management of an infected total knee arthroplasty / T. Gehrke, P. Alijanipour, J. Parvizi // *Bone Joint J.* – 2015. – Vol. 97-B, N 10, Suppl. A. – P. 20-29.
113. Gehrke, T. One-stage exchange / T. Gehrke, A. Zahar, D. Kendoff // *Bone Joint J.* – 2013. – Vol. 95-B. – P. 77-83.
114. George, D.A. Single-stage hip and knee exchange for periprosthetic joint infection / D.A. George, S. Konan, F.S. Haddad // *J. Arthroplasty.* – 2015. – Vol. 30. – P. 2264-2270.
115. Girdlestone, G.R. *The Diagnosis & Treatment of Tuberculosis of the Hip* / G.R. Girdlestone. – London : Humphrey Milford, 1925.
116. Gomez, M.M. The Fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection / M.M. Gomez, T.L. Tan, J. Manrique [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2015. – Vol. 97, N 18. – P. 1495-502.
117. Grammatopoulos, G. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip: a case-control study / G. Grammatopoulos, M.-E. Bolduc, B.L. Atkins [et al.] // *Bone Joint J.* – 2017. – Vol. 99-B. – P. 614-622.
118. Gundtoft, P.H. Increased mortality after prosthetic joint infection in primary THA / P.H. Gundtoft, A.B. Pedersen, C. Varnum, S. Overgaard // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2017. – Vol. 475, N 11. – P. 2623-2631.
119. Gwam, C. Current Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013 / C. Gwam, U. Chukwuweike, N.S. Mohamed [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2017. – Vol. 32, N 7. – P. 2088-2092.
120. Haddad, F.S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? / F.S. Haddad, M. Sukeik, S. Alazawi // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2015. – Vol. 473. – P. 8-14.
121. Hansen, E. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection / E. Hansen, M. Tetreault, B. Zmistowski [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2013. – Vol. 471. – P. 3214-3222.

122. Heymer, J. Use of a mucosal atomization device for local application of tranexamic acid in epistaxis / J. Heymer, T. Schilling, D. Räßle // *Am. J. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 36, N 12. – P. 2327.
123. Hoffmann, A.A. Ten-year experience using an articulating antibiotic cement hip spacer for the treatment of chronically infected total hip / A.A. Hoffmann, T.D. Goldberg, A.M. Tanner, T.M. Cook // *J. Arthroplasty.* – 2005. – Vol. 20. – P. 874-879.
124. Hoffmann, A.A. Endosteal bone loss after total hip arthroplasty / A.A. Hoffmann, R.W. Wyatt, E.P. France [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1989. – N 245. – P. 138-144.
125. Horan, T.C. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections / T.C. Horan, R.P. Gaynes, W.J. Martone [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 13, N 10. – P. 606-608.
126. Hsieh, P.H. Treatment of deep infection of the hip associated with massive bone loss: two-stage revision with an antibiotic-loaded interim cement prosthesis followed by reconstruction with allograft / P.H. Hsieh, C.H. Shih, Y.H. Chang [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2005. – Vol. 87. – P. 770-775.
127. Hunt, B.J. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding / B.J. Hunt // *Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 70 Suppl. 1. – P. 50-53.
128. Ibrahim, M.S. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement / M.S. Ibrahim, S. Raja, M.A. Khan, F.S. Haddad // *Bone Joint J.* – 2014. – Vol. 96-B. – P. 1312-1318.
129. Insall, J. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty / J. Insall, F.M. Thomson, B.D. Brause [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1983. – Vol. 65. – P. 1087-1098.
130. Izakovicova, P. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook / P. Izakovicova, O. Borens, A. Trampuz // *EFORT Open Rev.* – 2019. – Vol. 4, N 7. – P. 482-494.



131. Jackson, W.O. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements / W.O. Jackson, T.P. Schmalzried // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2000. – N 381. – P. 101-105.
132. Jendoubi, A. Safety and efficacy of intravenous tranexamic acid in endoscopic transurethral resections in urology: Prospective randomized trial / A. Jendoubi, A. Malouch, A. Bouzouita [et al.] // Prog. Urol. – 2017. – Vol. 27, N 16. – P. 1036-1042.
133. Jia, W.T. In vitro and in vivo efficacies of teicoplanin-loaded calcium sulfate for treatment of chronic methicillin-resistant staphylococcus aureus osteomyelitis / W.T. Jia, S.H. Luo, C.Q. Zhang [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54, N 1. – P. 170-176.
134. Jiang, J.L. Vancomycin-loaded nano-hydroxyapatite pellets to treat MRSA-induced chronic osteomyelitis with bone defect in rabbits / J.L. Jiang, Y.F. Li, T.L. Fang [et al.] // Inflamm. – 2012. – Vol. 61, N 3. – P. 207-215.
135. Jiranek, W.A. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement / W.A. Jiranek, A.D. Hanssen, A.S. Greenwald // J. Bone Joint Surg. Am. – 2006. – Vol. 88. – P. 2487-2500.
136. Jung, J. Complications after spacer implantation in the treatment of hip joint infections / J. Jung, N.V. Schmid, J. Kelm [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2009. – Vol. 6. – P. 265-273.
137. Kärrholm J., Lindahl H., Malchau H. [et al.] The Swedish Hip Arthroplasty Register. Annual Report 2016., 2017.
138. Kates, L. Principles of Orthopedic Infection Management / L. Kates, O. Borens. Textbook. – Davos : AO Publishing, 2016. – Vol. 189-228.
139. Katz, J.N. Association of hospital and surgeon volume of total hip replacement with functional status and satisfaction three years following surgery / J.N. Katz, C.B. Phillips, J.A. Baron [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48, N 2. – P. 560-568.
140. Ketonis, C. Antibiotic modification of native grafts: improving upon nature's scaffolds / C. Ketonis, C.S. Adams, S. Barr [et al.] // Tissue Eng. Part A. – 2010. – Vol. 16, N 6.– P. 2041-2049.

141. Kheir, M.M. Development and evaluation of a prognostic calculator for the surgical treatment of periprosthetic joint infection / C. Ketonis, T.L. Tan, J. George [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33, N 9. – P. 2986-2992.e1.
142. Kheir, M.M. Patients with failed prior two-stage exchange have poor outcomes after further surgical intervention / C. Ketonis, T.L. Tan, M.M. Gomez [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2017. – Vol. 32, N 4. – P. 1262-1265.
143. Kliushin, N.M. Modified Girdlestone arthroplasty and hip arthrodesis using the Ilizarov external fixator as a salvage method in the management of severely infected total hip replacement / N.M. Kliushin, Y.V. Ababkov, A.M. Ermakov, T.A. Malkova // *Indian J. Orthop.* – 2016. – Vol. 50. – P. 16-24.
144. Klouche, S. Infected total hip arthroplasty revision: one- or two-stage procedure? / S. Klouche, P. Leonard, V. Zeller [et al.] // *Orthop. Trauma Surg. Res.* – 2012. – Vol. 98. – P. 144-150.
145. Klouche, S. Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach / S. Klouche, E. Sariali, P. Mamoudy // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 96, N 2. – P. 124-132.
146. Kong, L. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis / L. Kong, J. Cao, Y. Zhang [et al.] // *Int. Wound J.* – 2017. – Vol. 14. – P. 529-536.
147. Kühn, K.D. Local antibiotic therapy / K.D. Kühn, N. Renz, A. Trampuz // *Unfallchirurg.* – 2017. – Vol. 120, N 7. – P. 561-572.
148. Kunutsor, S.K. Health care needs and support for patients undergoing treatment for prosthetic joint infection following hip or knee arthroplasty: a systematic review / S.K. Kunutsor, A.D. Beswick, T.J. Peters [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. e0169068.
149. Kunutsor, S.K. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / S.K. Kunutsor, M.R. Whitehouse, A.W. Blom [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0150866.

150. Kurtz, S.M. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States / S.M. Kurtz, E. Lau, H. Watson [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2012. – Vol. 27, N 8 Suppl. – P. 61-65.e1.
151. Kuzyk, P.R. Two-stage revision arthroplasty for management of chronic periprosthetic hip and knee infection: Techniques, controversies, and outcomes / P.R. Kuzyk, H.S. Dhotar, A. Sternheim [et al.] // *J Am Acad Orthop Surg*. – 2014. – Vol. 22. – P. 153-164
152. Lange, J. Chronic periprosthetic hip joint infection. A retrospective, observational study on the treatment strategy and prognosis in 130 non-selected patients / J. Lange, A. Troelsen, K. Søballe // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 9. – P. e0163457.
153. Learmonth, I.D. The operation of the century: total hip replacement / I.D. Learmonth, C. Young, C. Rorabeck // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9597. – P. 1508-1519.
154. Lenguerrand, E. Increasing burden of infection and risk of early revision following hip and knee replacement: evidence from the national joint registry for England and Wales / E. Lenguerrand, M. Whitehouse, A. Beswick [et al.] // *Bone Joint Res*. – 2017. – P. 391-398.
155. Leonard, H.A. Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature / H.A. Leonard, A.D. Liddle, O. Burke [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res*. – 2014. – Vol. 472, N 3. – P. 1036-1042.
156. Levack, A.E. Current options and emerging biomaterials for periprosthetic joint infection / A.E. Levack, E.L. Cyphert, M.P. Bostrom [et al.] // *Curr. Rheumatol. Rep*. – 2018. – Vol. 20, N 6. – P. 33.
157. Li, C. Management of Periprosthetic Joint Infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz // *Hip Pelvis*. – 2018. – Vol. 30, N 3. – P. 138-146.
158. Lichstein, P. One-stage vs two-stage exchange / P. Lichstein, T. Gehrke, – Lombardi [et al.] // *J. Arthroplasty*. 2014. – Vol. 29, N 2 Suppl. – P. 108-111.
159. Malcolm, T.L. Complication, survival, and reoperation rates following Girdlestone resection arthroplasty / T.L. Malcolm, B.V. Gad, K.A. Elsharkawy [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30, N 7. – P. 1183-1186.

160. Malizos, K. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial / K. Malizos, M. Blauth, A. Danita [et al.] // *J. Orthop. Traumatol.* – 2017. – Vol. 18, N 2. – P. 159-169.
161. Martínez-Pastor, J.C. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis / J.C. Martínez-Pastor, E. Munoz-Mahamud, F. Vilchez [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53, N 11. – P. 4772-4777.
162. Masri, B.A. The modified two staged exchange arthroplasty in the treatment of infected total knee replacement: The Prostalac system and other articulated spacers / B.A. Masri, C.P. Duncan, C.P. Beauchamp [et al.] // *Revision Total Knee Arthroplasty.* – 1997. – Vol. , N 13. – P. 394-424.
163. Matthews, P.C. Diagnosis and management of prosthetic joint infection / P.C. Matthews, A.R. Berendt, M.A. McNally, I. Byren // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – P. b1773.
164. McElwaine, J.P. Excision arthroplasty for infected total hip replacements / J.P. McElwaine, J. Colville // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1984. – Vol. 66. – P. 168-171.
165. Meani, E. *Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery* / E. Meani, C. Romano, L. Crosby, G. Hofmann. – Springer, 2007. – 395 p.
166. Mina, S.H. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis / S.H. Mina, H.A. Garcia-Perdomo // *Cent. Eur. J. Urol.* – 2018. – Vol. 71, N 1. – P. 72-77.
167. Moore, A.J. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery / A.J. Moore, A.W. Blom, M.R. Whitehouse [et al.] // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5. – P. e009495.
168. Morrey, B.F. *Joint replacement arthroplasty* / B.F. Morrey, K.-N. An, J.W. Sperling. – Philadelphia : Wolter Kluwer Lippicott Williams & Wilkins. 2011.
169. Mortazavi, S.M.J. Two-stage 262 exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure / S.M.J. Mortazavi, D. Vegari, A. Ho [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2011. – Vol. 469, N 11. – P. 3049-3054.

170. Moura, D.L. Hip disarticulation - case series analysis and literature review / D.L. Moura, A. Garruço // *Rev. Bras. Ortop.* – 2017. – Vol. 52, N 2. – P. 154-158.
171. National Joint Registry for England and Wales. 8<sup>th</sup> Annual Report. 2011
172. Natsuhara, K.M. Mortality during total hip periprosthetic joint infection / K.M. Natsuhara, T.J. Shelton, J.P. Meehan, Z.C. Lum // *J. Arthroplasty.* – 2019. – Vol. 34, N 7S. – P. S337-S342.
173. Novikova, N. Tranexamic acid for preventing post-partum haemorrhage / N. Novikova, G.J. Hofmeyr // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 7. – CD007872.
174. Ochsner, P. Infections of the musculoskeletal system / P. Ochsner, O. Borens, P.-M. Bodler [et al.] // *Basic principles, prevention, diagnosis and treatment : Textbook.* – Grandvaux : Swiss orthopaedics in-house publisher, 2016. – P. 97-116.
175. Ortega-Andreu, M. Tranexamic acid in a multimodal blood loss prevention protocol to decrease blood loss in revision total knee arthroplasty: a cohort study / M. Ortega-Andreu, G. Talavera, N.G. Padilla-Eguiluz [et al.] // *Open Orthop J.* – 2016. – Vol. 10. – P. 439-447.
176. Osmon, D.R. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / D.R. Osmon, E.F. Berbari, A.R. Berendt [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56, N 1. – P. e1-e25.
177. Oussedik, S.I.S. Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol / S.I.S. Oussedik, M.B. Dodd, F.S. Haddad // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2010. – Vol. 92-B. – P. 1222-1226.
178. Park, K.J. Tranexamic acid reduces blood transfusions in revision total hip arthroplasty / K.J. Park, C.G. Couch, P.K. Edwards [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2016. – Vol. 31. – P. 2850-2855.e1.
179. Parker, M.J. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery / M.J. Parker, C. Roberts // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001. – N 4. – P. CD001825. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – N 3. – P. CD001825.

180. Parvizi, J. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection / J. Parvizi, B. Adeli, B. Zmistowski [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94, N 14. – P. e104.

181. Pattyn, C. Preformed gentamicin spacers in two-stage revision hip arthroplasty: functional results and complications / C. Pattyn, T. De Geest, P. Ackerman [et al.] // *Int. Orthop.* – 2011. – Vol. 35. – P. 1471-1476.

182. Pedersen, A.B. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A populationbased study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry / C. Pattyn, J.E. Svendsen, S.P. Johnsen [et al.] // *Acta Orthop.* – 2010. – Vol. 81. – P. 542-547.

183. Pinder, E.M. Does laminar flow ventilation reduce the rate of infection? an observational study of trauma in England / E.M. Pinder, A. Bottle, P. Aylin, M.D. Loeffler // *Bone Joint J.* 2016. – Vol. 98-B. – P. 1262-1269.

184. Prendki, V. Efficacy of indefinite chronic oral antimicrobial suppression for prosthetic joint infection in the elderly: a comparative study / V. Prendki, P. Sergent, A. Barrelet [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 60. – P. 57-60.

185. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. AAOS Evidence-based guideline and evidence report. Sep 2011.

186. Rietbergen, L. Quality of life after staged revision for infected total hip arthroplasty: a systematic review / L. Rietbergen, J.W. Kuiper, S. Walgrave [et al.] // *Hip Int.* – 2016. – Vol. 26, N 4. – P. 311-318.

187. Rodríguez-Rosales, G. Treatment of a recalcitrant hip infection with a vastus lateralis muscle flap / G. Rodríguez-Rosales, J.L. Cebrián-Parra, A. Francés-Borrego [et al.] // *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* – 2012. – Vol. 56, N 6. – P. 439-443.

188. Romanò, C.L. Hyaluronic acid and its composites as a local antimicrobial/antiadhesive barrier / C.L. Romanò, E. De Vecchi, M. Bortolin [et al.] // *J. Bone Jt Infect.* – 2017. – Vol. 2, N 1. – P. 63-72.

189. Rothfuss, J. Socioeconomic evaluation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a literature review / J. Rothfuss, W. Mau, H. Zeidler [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 26, N 5. – P. 771-779
190. Sabry, F.Y. Preoperative prediction of failure following two-stage revision for knee prosthetic joint infections / F.Y. Sabry, L. Buller, S. Ahmed [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2014. – Vol. 29. – P. 115-121.
191. Saleh, A. Unexpected positive intraoperative cultures in aseptic revision arthroplasty / A. Saleh, A. Guirguis, A.K. Klika [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2014. – Vol. 29, N 11. – P. 2181-2186.
192. Samama, C.M. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis / C.M. Samama, A. Afshari // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35, N 2. – P. 73-76.
193. Senthil, S. Infection in total hip replacement: meta-analysis / S. Senthil, J.T. Munro, R.P. Pitto // *Int. Orthop.* – 2011. – Vol. 35. – P. 253-260.
194. Sharma, H. Girdlestone resection arthroplasty following failed surgical procedures / H. Sharma, J. De Leeuw, D.I. Rowley // *Int. Orthop. (SICOT).* – 2005. – Vol. 29. – P. 92.
195. Sigmund, I.K. Complications of resection arthroplasty in two-stage revision for the treatment of periprosthetic hip joint infection / I.K. Sigmund, T. Winkler, N. Önder [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N 12. – 2224. doi: 10.3390/jcm8122224.
196. Singh, J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review / J.A. Singh // *Open Orthop. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 80-85.
197. Slane, J. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin / J. Slane, B. Gietman, M. Squire // *J. Orthop. Res.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1078-1085.
198. Solano, C. Biofilm dispersion and quorum sensing / C. Solano, M. Echeverez, I. Lasa // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 18. – P. 96-104.
199. Soriano, A. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty / A. Soriano, S. Garcia, G. Bori [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2006. – Vol. 12. – P. 930-933.

200. Sporer, S.M. Spacer design options and consideration for periprosthetic joint infection / S.M. Sporer // *J. Arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35, N 3S. – P. S31-S34.
201. Stebbins, N.D. Antibiotic-containing polymers for localized, sustained drug delivery / N.D. Stebbins, M.A. Ouimet, K.E. Uhrich // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2014, – Vol. 78. – P. 77-87.
202. Sukeik, M. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement / M. Sukeik, S. Alshryda, F.S. Haddad, J.M. Mason // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2011. – Vol. 93. – P. 39-46.
203. Takada, R. Is drain tip culture prognostic of surgical site infection? Results of 1380 drain tip cultures in total hip arthroplasty / R. Takada, T. Jinno, D. Koga [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30, N 8. – P. 1407-1409.
204. Tan, T.L. Surgical treatment of chronic periprosthetic joint infection: fate of spacer exchanges / T.L. Tan, K. Goswami, M.M. Kheir [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2019. – Vol. 34, N 9. – P. 2085-2090.e1
205. Thakrar, R.R. Indications for a single-stage exchange arthroplasty for chronic prosthetic joint infection: a systematic review / R.R. Thakrar, S. Horriat, B. Kayani, F.S. Haddad // *Bone Joint J.* – 2019. – Vol. 101-B, N 1 Suppl. A. – P. 19-24.
206. Toon, C.D. Early versus delayed dressing removal after primary closure of clean and clean-contaminated surgical wounds / C.D. Toon, C. Lusuku, R. Ramamoorthy [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – CD010259.
207. Troendlin, F. Persistent fistula for treatment of a failed periprosthetic joint infection: relic from the past or a viable salvage procedure? / F. Troendlin, S. Frieler, Y. Hanusrichter [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35, N 2. – P. 544-549.
208. Tsang, S.-T.J. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies / S.-T.J. Tsang, J. Ting, A.H.R.W. Simpson, P. Gaston // *Bone Joint J.* 2017. – Vol. 99-B. – P. 1458-1466.
209. Tsukayama, D. Infection after Total Hip Arthroplasty: A Study of the Treatment of One Hundred and Six Infections / D. Tsukayama, R. Estrada, R. Gustilo // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1996. – Vol. 78, N 4. – P. 512-523.



210. Uskoković, V. Nanostructured platforms for the sustained and local delivery of antibiotics in the treatment of osteomyelitis / V. Uskoković // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 2015. – Vol. 32, N 1. – P. 1-59.

211. Uskoković, V. Osteogenic and antimicrobial nanoparticulate calcium phosphate and poly-(D,L-lactide-co-glycolide) powders for the treatment of osteomyelitis / V. Uskoković, C. Hoover, M. Vukomanović [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 3362-3373.

212. Vielgut, I. Two-stage revision of prosthetic hip joint infections using antibiotic-loaded cement spacers: when is the best time to perform the second stage? / I. Vielgut, P. Sadoghi, M. Wolf [et al.] // *Int. Orthop.* – 2015. – Vol. 39. – P. 1731-1736.

213. Walmsley, P.J. A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty / P.J. Walmsley, M.B. Kelly, R.M. Hill, I. Brenkel // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2005. – Vol. 87, N 10. – P. 1397-1401.

214. Wimmer, M.D. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up  $\geq$  two years / M.D. Wimmer, M.J. Friedrich, T.M. Randau [et al.] // *Int. Orthop.* 2016. – Vol. 40. – P. 1367-1373.

215. Wimmer, M.D. Evaluation of an interdisciplinary therapy algorithm in patients with prosthetic joint infections / M.D. Wimmer, T.M. Randau, S. Petersdorf [et al.] // *Int Orthop.* – 2013. – Vol. 37, N 11. – P. 2271-2278.

216. Winkler, H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft / H. Winkler // *Int. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 6, N 5. – P. 247-252.

217. Winkler, H. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics / H. Winkler, A. Stoiber, K.Kaudela [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2008. – Vol. 90. – P. 1580-1584.

218. Witsø, E. High local concentrations without systemic adverse effects after impaction of netilmicin-impregnated bone / E. Witsø, L. Persen, P. Benum [et al.] // *Acta Orthop. Scand.* – 2004. – Vol. 75. – P. 339-346.

219. Wolf, M. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange / E. Witsø, H. Clar, J. Friesenbichler [et al.] // *Int. Orthop.* – 2014. – Vol. 38. – P. 1363-1368.
220. Zalavras, C.G. Hip disarticulation for severe lower extremity infections / C.G. Zalavras, N. Rigopoulos, E. Ahlmann, M.J. Patzakis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2009. – Vol. 467. – P. 1721-1726.
221. Zeller, V. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study / V. Zeller, L. Lhotellier, S. Marmor [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2014. – Vol. 96. – P. e1.
222. Zilberman, M., Elsner J.J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications // *J. Control. Release.* – 2008. – Vol. 130, N 3. – P. 202-215.
223. Zimmerli, W. Prosthetic-joint infections / W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, N 16. – P. 1645-54.
224. Zmistowski, B. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms / B. Zmistowski, C.J. Fedorka, E. Sheehan [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2011. – Vol. 26, N Suppl. 6. – P. 104-108.
225. Zmistowski, B. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality / B. Zmistowski, J.A. Karam, J.B. Durinka [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2013. – Vol. 95, N 24. – P. 2177-2184.