

МАЛЮЧЕНКО

Леонид Игоревич

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЙСЕРОВ С ОРИГИНАЛЬНЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ
ПОКРЫТИЕМ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.1.8. Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Чебоксары

2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Научный руководитель:

профессор РАН, доктор медицинских наук, доцент **Николаев Николай Станиславович**.

Официальные оппоненты:

Ахтямов Ильдар Фуатович – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заведующий;

Мурьев Валерий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, профессор.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 25 июня 2024 года в 14:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, Санкт-Петербург, ул. акад. Байкова, дом 8).

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 99.0.008.02
кандидат медицинских наук



Денисов Алексей Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Количество эндопротезирований суставов нижних конечностей в последние годы неуклонно растет (Андреева Т.М. и др., 2018; Но К.К.W. et al., 2023). Перипротезная инфекция (ППИ) – тяжелое осложнение эндопротезирования, связанное с длительной госпитализацией, повторными операциями и высоким экономическим бременем на здравоохранение (Morcos M.W. et al., 2021). Инфекционные осложнения после первичного эндопротезирования нижних конечностей регистрируются с частотой 0,5–3,0% (Fuchs M. et al., 2018; Roth V.R. et al., 2017), 1,6% (Goodeill T. et al., 2022), 1-2% (Ong K.I. et al., 2009), 7% (Eriksson H.K. et al., 2022). По данным НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена частота ППИ тазобедренного сустава составляет 4,2% (Шубняков И.И. и др., 2021). Причинами развития ППИ являются плохой иммунный статус, устойчивая микрофлора (Куковенко Г.А. и др., 2019; Цибулькина В.Н. и др., 2016).

Процент рецидивов ППИ тазобедренного (ТБС) и коленного суставов (КС) высок и составляет 5-17% (Karachalios T., Komnos G.A., 2022), в отдельных случаях до 32% (Kandel S.E. et al., 2019). Особенно часто регистрируется рецидив ППИ ТБС (16-20%) (Akgün D. et al., 2018; Jhan S.W. et al., 2017). В.В. Павлов с соавторами (2019) сообщают о 19,5% рецидивов. Частота рецидива ППИ 21,8% для ТБС и 5% для КС отмечается уже до начала 2 этапа ревизионного эндопротезирования (Божкова С.А. и др., 2023).

Стандартом лечения хронической ППИ является двухэтапное ревизионное эндопротезирование с применением артикулирующих спейсеров, обычно импрегнированных антибиотиками (Шпиняк С.П. и др., 2015; Lichstein P. et al., 2016). При установке спейсера используется полиметилметакрилат (ПММА) в качестве матрицы длительно существующего депо антибиотика.

Проводятся работы по внедрению в состав ПММА галогенов и металлов с антимикробной активностью (серебро, цинк, медь и др.). Учитывая отсутствие резистентности у микроорганизмов к биокomпозитным материалам и широкий спектр их бактерицидной активности, исследования по созданию новых материалов для покрытия являются перспективными для лечения инфекционных осложнений эндопротезирования (Хон В.Э. и др., 2014; Цыплаков Д.Э. и др., 2022; Fiedler J. et al., 2011; Hurlow J. et al., 2009; Kose N. et al., 2013).

В качестве спейсера можно применять ранее использованные протезы суставов, на поверхность которых наносится специальное покрытие (Прохоренко В.М. и др., 2010; Шпиняк С.П. и др., 2015). Одним из таких видов покрытий может быть серебро (Хон В.Э. и др., 2014; Kose N. et al., 2013). С учетом широкого антимикробного спектра действия серебра, отсутствия данных о развитии к нему устойчивости микроорганизмов в условиях развития

лекарственной устойчивости применение такого покрытия может быть достаточно эффективным.

Имплантированные медицинские устройства с серебряным покрытием доказали свою противомикробную эффективность с 1990-х годов. Серебро в форме покрытия практически не оказывает системного воздействия, что имеет немаловажное значение (Шпиняк С.П. и др., 2015; Smolle M.A. et al., 2022), однако есть данные и о развитии местной артрии (Krassnig R. et al., 2021).

Имеется несколько исследований *in vivo*, которые подтверждают антибактериальную эффективность спейсеров с применением серебра (Gosheger G. et al., 2004; Sambri A. et al., 2020; Zajonz D. et al., 2017), но данных о фармакокинетике и профиле безопасности исследованных соединений недостаточно (M. Fiore et al., 2021). Сообщается о значительном снижении, в 1,5-2 раза, частоты рецидивов ППИ тазобедренного и коленного суставов, хотя большинство исследований не имеют статистической значимости, M. Fiore et al. (2021) в мета-анализе исследований о применении спейсеров с серебряным покрытием получил статистически значимые результаты об их эффективности.

Исследования показывают, что антибактериальная эффективность находится в прямой зависимости от способа получения материала на основе одних и тех же металлов (Jastrzębski K. et al., 2021; Kontakis M.G. et al., 2021; Stankic S. et al., 2016), что говорит о необходимости клинических исследований для каждого разрабатываемого покрытия.

Степень разработанности темы исследования. Лечение инфекционных осложнений после эндопротезирования является сложной задачей, требующей комплексного подхода. Остается довольно высокой вероятность развития и рецидива ППИ, что делает актуальным проведение исследований в данной области.

Оригинальное двумерно-упорядоченное линейно-цепочечное углеродное покрытие (ДУ-ЛУП), легированное серебром получено в Центре коллективного пользования Чувашской Республики в области нанотехнологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». В связи с этим необходимо проведение клинико-экспериментального исследования, демонстрирующего безопасность и эффективность применения созданного покрытия.

Цель исследования – изучить в эксперименте антимикробную активность, цитотоксичность оригинального покрытия с использованием серебра, в клиническом исследовании оценить эффективность использования спейсера с оригинальным антибактериальным покрытием при лечении пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов.

Задачи исследования:

1. В эксперименте изучить антибактериальную и поверхностную бактерицидную активность и цитотоксичность оригинального покрытия с двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом.
2. Предложить оригинальный способ повышения антибактериальной активности компонентов спейсера за счет применения покрытия из двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром.
3. Оценить эффективность двухэтапного лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов при стандартном подходе к санирующему этапу и выявить факторы, повышающие риск неудовлетворительного исхода.
4. Провести клиническую апробацию индивидуальных спейсеров с покрытием из двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, у пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов и оценить частоту рецидивов после санирующего этапа и в течение двухлетнего наблюдения.
5. Провести сравнительный анализ результатов качества жизни, функции суставов, болевого синдрома в течение двухлетнего наблюдения у пациентов с хронической перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов, которым в ходе санирующего этапа применяли оригинальные индивидуальные спейсеры с покрытием двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, или стандартные конструкции.

Научная новизна исследования

1. Разработанное оригинальное покрытие с использованием серебра в экспериментах *in vitro* показало высокую антимикробную активность и антибиопленочную активность в отношении широкого спектра возбудителей перипротезной инфекции и отсутствие цитотоксичности. В соавторстве впервые проведено изучение антимикробной и антибиопленочной активности оригинального покрытия на полиэтиленовой основе.
2. В ходе сравнительного проспективного исследования результатов санирующего этапа с применением спейсера с разработанным новым покрытием в комплексном лечении профильных пациентов показана его высокая эффективность в отношении купирования инфекционного процесса.

3. Автором впервые применено оригинальное покрытие с использованием серебра на полиэтиленовых компонентах спейсера, на что получен патент на полезную модель № 213428, дата государственной регистрации 12 сентября 2022 года.
4. Применение изучаемого покрытия способствует снижению частоты рецидива, улучшению функции протеза, повышению качества жизни, снижению интенсивности болевого синдрома.

Практическая значимость диссертационной работы

Полученные сведения о широком спектре антимикробной и антибиопленочной активности на фоне отсутствия цитотоксичности позволяют использовать разработанное покрытие для создания saniрующих спейсеров и его компонентов для лечения перипротезной инфекции коленного и тазобедренного суставов.

Предложенный спейсер с оригинальным антимикробным покрытием позволяет значительно снизить частоту рецидивов перипротезной инфекции и уменьшить сроки стационарного лечения.

Краткосрочные результаты комплексного лечения пациентов свидетельствуют о том, что применение спейсера с изучаемым покрытием способствует значимому улучшению функции сустава, минимизации болевого синдрома и повышению качества жизни.

Полученные данные о применении спейсера с оригинальным антимикробным покрытием демонстрируют перспективность дальнейшей разработки аналогичных медицинских изделий.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование является клинико-экспериментальным. В начале в ходе анализа полученного углеродного покрытия с применением серебра установлена высокая бактерицидная активность покрытия и его биологическая совместимость. Сохранение бактерицидных свойств покрытия после абразивной подготовки говорило о его высокой износостойкости и позволило предложить его в качестве покрытия для saniрующего спейсера. В эксперименте установлено, что данный вид покрытия может наноситься и на полиэтиленовую поверхность с сохранением его бактерицидных свойств, что позволяет применять и полиэтиленовые компоненты спейсера для лечения хронической ППИ.

Клинический раздел был проспективным исследованием. Методом рандомизации поступающие пациенты делились на основную и контрольную группы, по 72 пациента, из которых 31 пациент – с ППИ коленного сустава и 41 пациент с ППИ тазобедренного сустава. Группы были сопоставимыми по возрастно-половым и клиническим характеристикам.

Вначале в ходе анализа материалов медицинской документации пациентов контрольной группы были изучены факторы риска рецидива ППИ. Проанализирована частота рецидивов в

основной и контрольной группах в течение 2 лет после реэндопротезирования, проведена оценка продолжительности госпитализаций, интервалов между первым и вторым этапом в группах исследования. Проанализированы качество жизни, болевой синдром и функция тазобедренного и коленного суставов у пациентов без рецидива ППИ через 2 года после реэндопротезирования. Полученные результаты позволили выявить перспективность использования полученного покрытия для лечения ППИ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Покрытие двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированное серебром, по своим биологическим свойствам может быть применено для лечения хронической перипротезной инфекции.

2. Изучаемое покрытие может быть использовано для нанесения на поверхность спейсера и его компоненты.

3. Частота рецидива перипротезной инфекции после санирующего этапа растет у пациентов с хроническим, рецидивирующим течением болезни и высокими показателями воспаления.

4. Пациенты с перипротезной инфекцией, в лечении которых использован спейсер с покрытием двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром, по сравнению с группой стандартного лечения реже имеют рецидив инфекции.

5. Использование спейсера с покрытием двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром в лечении перипротезной инфекции помогает снизить длительность пребывания в стационаре, достичь лучшей функции суставов, качества жизни и меньшей выраженности болевого синдрома по сравнению с контрольной группой.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты и выводы нашего диссертационного исследования основаны на анализе 286 профильных научных публикаций, на сравнительном проспективном клиническом исследовании, проведенном в двух сопоставимых клинических группах пациентов с изученной патологией, включавших 144 пациента. При выполнении диссертационной работы были использованы соответствующие задачам современные и информативные методики клинических исследований. Полученные количественные данные были подвергнуты адекватной статистической обработке. С учетом вышеизложенного результаты выполненного исследования представляются достоверными, а сделанные выводы – вполне обоснованными.

Апробация и реализация диссертационной работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, получен один патент РФ.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены в рамках нескольких профильных научных конференций: XII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндопротезирования крупных суставов» (18.06.2021, г. Чебоксары); Евразийском ортопедическом форуме (25.06.2021, г. Москва); международном конгрессе EFORT 2021 (01.07.2021, Австрия, г. Вена); I Межрегиональной научно-практической конференции «Колокольцевские чтения» 19.11.2021, г. Нижний Новгород); международном конгрессе ORS 2022 Annual Meeting (04.02.2022, USA, Тампа); I Съезде травматологов-ортопедов Приволжского федерального округа 20.05.2022, г. Нижний Новгород); VI Съезде травматологов-ортопедов Сибирского федерального округа 27.05.2022, г. Барнаул); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы, достижения и не решенные проблемы современной травматологии и ортопедии» (08.09.2022, г. Смоленск); XII Всероссийском съезде травматологов-ортопедов (01.12.2022, г. Москва); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндопротезирования крупных суставов конечностей» (09.06.2023г. г. Чебоксары); Евразийском ортопедическом форуме (23-24.06.2023г. г. Казань); Эксперт-митинге Русской ассоциации хирургов коленного сустава (РАХК) 2023 06.10.2023г. г. Чебоксары; X Всероссийской научно-практической конференции «Приоровские чтения 2023», посвященной 100-летию академика РАМН Мстислава Васильевича Волкова (15.-16.12.2023г. г. Москва); заседании кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной медицины Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (Чебоксары, 2024).

Результаты исследования внедрены в практику ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), травматологического отделения Республиканской клинической больницы Минздрава России (г. Чебоксары), травматологического отделения Городской клинической больницы №1 (г. Чебоксары).

Материал диссертации включен в образовательный процесс на кафедре травматологии, ортопедии и экстремальной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» со студентами по специальности «Лечебное дело» и клиническими ординаторами по специальности «Травматология и ортопедия», «Хирургия», используется в процессе непрерывного медицинского образования научно-образовательного отдела ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г.

Чебоксары).

Личное участие автора в получении результатов

Диссертация представляет самостоятельный труд автора. Диссертантом лично подготовлен аналитический обзор профильной отечественной и зарубежной научной литературы для обоснования цели, и задач диссертационного исследования, проведен анализ и сделаны соответствующие обоснования к совершенствованию лечения пациентов с хронической перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов. В ходе клинической части работы автор отобрал профильных пациентов, лично участвовал в большей части ревизионных оперативных вмешательствах, проводил контрольные осмотры пациентов на всех сроках наблюдения, вносил в протоколы результаты опросов и измерений, выполнял телефонные опросы пациентов, а также провел статистическую обработку полученных данных. Им лично сформулированы выводы и практические рекомендации диссертационной работы, написан текст диссертации. Помимо этого, диссертант принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертации, выступал с научными докладами по результатам проведенных исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 151 странице текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованной литературы, включающего 286 публикаций (из них 88 отечественных и 198 зарубежных), а также 4 приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 31 рисунком и 35 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В первой главе выполнен обзор отечественных и зарубежных публикаций о лечении инфекционных осложнений эндопротезирования. Остается высокой вероятностью рецидива ППИ, что делает актуальным проведение исследований в данной области. Одним из подходов к решению данной проблемы является применение покрытия для saniрующего спейсера, обладающего антибактерицидными свойствами и безопасного в использовании.

Оригинальное двумерно-упорядоченное линейно-цепочечное углеродное покрытие (ДУ-ЛУП), легированное серебром получено в Центре коллективного пользования Чувашской Республики в области нанотехнологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». В связи с этим необходимо проведение клинико-экспериментального

исследования, демонстрирующего безопасность и эффективность применения созданного покрытия. Недостаточное освещение в литературе такого подхода и необходимость клинико-экспериментального исследования для каждого создаваемого покрытия обосновали необходимость проведения исследования.

Во второй главе диссертации представлены общая характеристика материала и методы исследования. Открытое проспективное рандомизированное исследование основано на результатах обследования и оперативного лечения пациентов с ППИ. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ №266 от 19.06.2003).

Объект исследования – пациенты с ППИ, находившиеся на лечении в ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). Предмет исследования – результаты оперативного лечения пациентов с ППИ КС и ТБС в течение двухлетнего периода наблюдения

Критерии включения: 1) подтвержденный случай ППИ по критериям Международной согласительной конференции по перипротезной инфекции 2013 г.; 2) информированное согласие пациентов.

Критерии исключения: 1) отказ пациента участвовать в исследовании на любой стадии исследования; 2) возраст пациента менее 18 лет.

Экспериментальный раздел исследования был выполнен в 2016г., проведена оценка антибактериальной эффективности и оценка биологической совместимости и безопасности изучаемого покрытия.

Клинический раздел исследования проведен в 2017-2021 гг. В клиническом разделе выделены основная и контрольная группы, в каждую из которых отобрано 41 пациент с ППИ ТБС и 31 пациент с ППИ КС. Возрастно-половой состав групп был сопоставим (

Таблица 1).

Таблица 1 – Состав групп клинического раздела исследования

Основная группа - 72 чел Средний возраст – 63,5 года		Контрольная группа - 72 чел Средний возраст – 62,0 года	
Подгруппа с ППИ ТБС	Подгруппа с ППИ КС	Подгруппа с ППИ ТБС	Подгруппа с ППИ КС
спейсер с ДУ-ЛУП-Ag+	спейсер с ДУ-ЛУП-Ag+	стандартный спейсер	стандартный спейсер
41 пациент	31 пациент	41 пациент	31 пациент
23 мужчины	12 мужчин	27 мужчин	11 мужчин
18 женщин	19 женщин	14 женщин	20 женщин

Оценку результатов лечения гнойно-воспалительного процесса проводили по международному многопрофильному соглашению Delphi [Diaz-Ledezma C. et al., 2013]. Критерием успешного исхода считали: 1) ликвидацию инфекции, характеризующуюся заживлением раны без свищей, дренажа или боли, а также отсутствие рецидива инфекции, вызванной тем же штаммом микроорганизма; 2) отсутствие последующего хирургического вмешательства по поводу инфекции после операции по реимплантации; 3) отсутствие смертности, связанной с ППИ.

Комиссия Delphi определила краткосрочные результаты как оцениваемые через 2 года после операции; промежуточные результаты – как через 5 или более лет после операции; долгосрочные результаты – те, о которых сообщается через 10 или более лет после операции. В нашем случае проведена оценка результатов лечения через 2 года,

Основными жалобами пациентов были боль, ограничение движения, нарушение опороспособности конечности. Болевой синдром приводил к необходимости использования дополнительной опоры: трости, костылей, ходунков, инвалидного кресла.

Проводили осмотр для выявления локальной гиперемии и свищей. При помощи угломера определяли объем движений в суставах в градусах. Выраженность болевого синдрома определяли по 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Для оценки качества жизни использовали опросник EQ-5D, версия 5L. Она отличается от классической возможностью оценки каждого раздела по 5-балльной шкале. Результаты опросника могут быть представлены в виде профиля, описывающего состояние здоровья по пяти шкалам (например, 12321) и индекса здоровья – от 0 до 1, состояния здоровья по ВАШ по 100-балльной шкале. Показатели опросников после второго этапа заполнялись по результатам обзвона пациентов и очного обследования пациентов на этапе катамнеза

Оценку функционального состояния после эндопротезирования проводили по шкале Harris Hip Score (HHS) для тазобедренного сустава и по шкале KSS (Knee Society Score) для коленного сустава. Лабораторное обследование включало общий анализ мочи, общий анализ крови, коагулограмму, развернутый биохимический анализ крови с определением С-реактивного белка (СРБ). Определяли фибриноген, время фибринолиза, АЧТВ и Д-димеры. Определяли показатели бактериальной инфекции, такие как пресепсин, прокальцитонин. Аспират суставной жидкости, раневое отделяемое и операционный материал направляли на микробиологическое исследование. В рамках интраоперационной диагностики ППИ активно использовали соникацию (УЗ-обработка удаленных компонентов эндопротеза) с последующим исследованием полученной жидкости.

Методы инструментального исследования пациентов. Всем пациентам до и после операции проводилась полипозиционная рентгенография: в зависимости от пораженного сустава выполнялись рентгенограммы пораженного сустава в двух проекциях.

Специфическими рентгенологическими признаками хронической ППИ являются субпериостальное формирование костной ткани и транскортикальный свищевой ход.

Проводилась оценка рентгенограмм в динамике, при развитии остеолита и периостальной реакции предполагали расшатывание компонентов эндопротеза. Неспецифическими рентгенологическими признаками хронической ППИ являются миграция имплантата и остеолит вокруг конструкций эндопротеза.

Для уточнения расшатывания компонентов пациентам проводилась компьютерная томография (КТ). Данное исследование позволяет выбрать спейсер и спланировать объем оперативного вмешательства. При свищевых формах хронической ППИ проводилась фистулография, позволяющая уточнить особенности свищевых ходов и их связь с костной деструкцией.

Во время первого этапа лечения санировали гнойный очаг, удаляли эндопротез, костный цемент и измененные ткани, производили промывание операционной раны растворами антисептиков. После тщательной обработки раны имплантировали функциональный артикулирующий спейсер, состоящий из регулярно используемых компонентов артропластики в сочетании с пропитанным антибиотиком цементом с гентамицином и добавлением в него порошка ванкомицина из расчета 5–10% от массы цемента (в зависимости от вида выделенного микроорганизма). Пациенты получали внутривенную антибиотикотерапию на основании микробиологического пейзажа не менее 1 недели с переводом на пероральные заменители еще минимум на 6-8 недель с последующим микробиологическим исследованием внутрисуставного аспирата.

Во время второго этапа операции извлекали спейсер с антибиотиком, повторно проводили хирургическую санацию, сбор тканевых биоптатов с последующим микробиологическим исследованием, промывание раны большими объемами антисептиков, после чего устанавливали ревизионный эндопротез. В послеоперационном периоде пациенты получали антибиотикотерапию минимум 4 недели.

Методика получения покрытий. Покрытия сформированы методом ионно-стимулированной конденсации углерода в Центре коллективного пользования Чувашской Республики в области нанотехнологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». Была получена пленочная модель sp1 – гибридизации углеродной пленки (Рисунок 1).

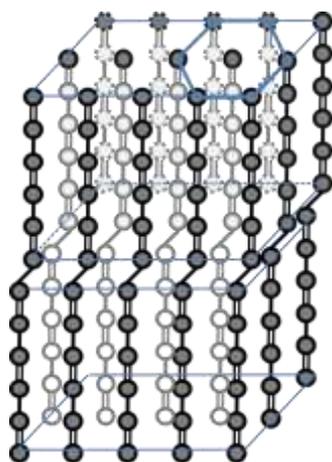


Рисунок 1. Модель атомной структуры sp^1 – гибридации углеродной пленки

Пленки углерода формировались вакуумной конденсацией потока углерода в условиях, когда подложка и растущая на ней пленка облучались ионами инертного газа (аргона). На подложку поступал поток углерода, полученный термическим испарением и/или ионным распылением. Синтез ДУ-ЛУП производился с одновременным ионно-плазменным испарением серебра в том же импульсном катодном разряде.

Структура пленок – многослойная. Каждый слой ДУ-ЛУП состоит из цепочек в sp^1 -гибридации, ориентированных нормально к поверхности слоя и упакованных в гексагональную решетку. Пленка состоит из цепочек углерода с зигзагами, случайно ориентированных по отношению к оси цепочек под углом Λ . Так как цепочки плотно упакованы, зигзаги соседних цепочек должны быть коррелированными, находиться в одной плоскости и в одном и том же направлении. Анизотропия структуры sp^1 -пленок подтверждается анизотропией ее физических параметров.

Применяемое покрытие наносилось на поверхность спейсера в Центре коллективного пользования Чувашской Республики в области нанотехнологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0, MedCalc 19.0. Для данных, характеризующихся нормальным распределением, использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения использовали медиану и верхний и нижний квартили – Me (Q_1 - Q_3). Значимость различий при нормальном распределении оценивали по t-критерию Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения – по непараметрическому критерию Манна – Уитни ($m-u$). Для относительных величин оценка различий проводилась по критерию хи-квадрат (χ^2), при сумме чисел менее 30 в таблице 2 на 2 анализ проводился по точному методу Фишера. Данные считали достоверными при вероятности ошибки (p) менее 0,05. Статистическую значимость динамических различий количественных данных рассчитывали по критерию Вилкоксона. Проводился ROC-анализ для количественных показателей,

связанных с повышенным риском рецидива, с целью получения точек отсечения (cut-off) с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности.

В третьей главе описан экспериментальный раздел исследования. В экспериментальном разделе проведена оценка стандартного ДУ-ЛУП, а также аналогичного покрытия с включением азота (ДУ-ЛУП-N+), либо серебра (ДУ-ЛУП-Ag+).

Эксперимент по антибактериальной активности. Выявлена антибактериальная активность только для покрытия ДУ-ЛУП-Ag+ и только в случае нанесения минимального по толщине слоя питательной среды 1 мм (Таблица 2). При внесении большего объема питательной среды (толщина слоя 2 и 4 мм) за счет увеличения объема распределения его бактериостатические концентрации не достигались, и наблюдался рост микроорганизмов на поверхности. Можно прогнозировать как отсутствие антибактериального эффекта на удалении более 1 мм от поверхности покрытия, так и отсутствие токсических эффектов на ткани на данном расстоянии

Таблица 2 – Антибактериальная активность углеродных покрытий различного состава в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853, двухслойный агаровый метод

Толщина слоя агара Мюллера-Хинтона над поверхностью пластины	1 мм	2 мм	4 мм
ДУ-ЛУП	Сплошной рост	Сплошной рост	Сплошной рост
ДУ-ЛУП-N+	Сплошной рост	Сплошной рост	Сплошной рост
ДУ-ЛУП-Ag+	Отсутствие роста	Сплошной рост	Сплошной рост

Представлены результаты определения поверхностной бактерицидной активности на микробных культурах *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212, и *P. aeruginosa* P-142 (Рисунок 2).

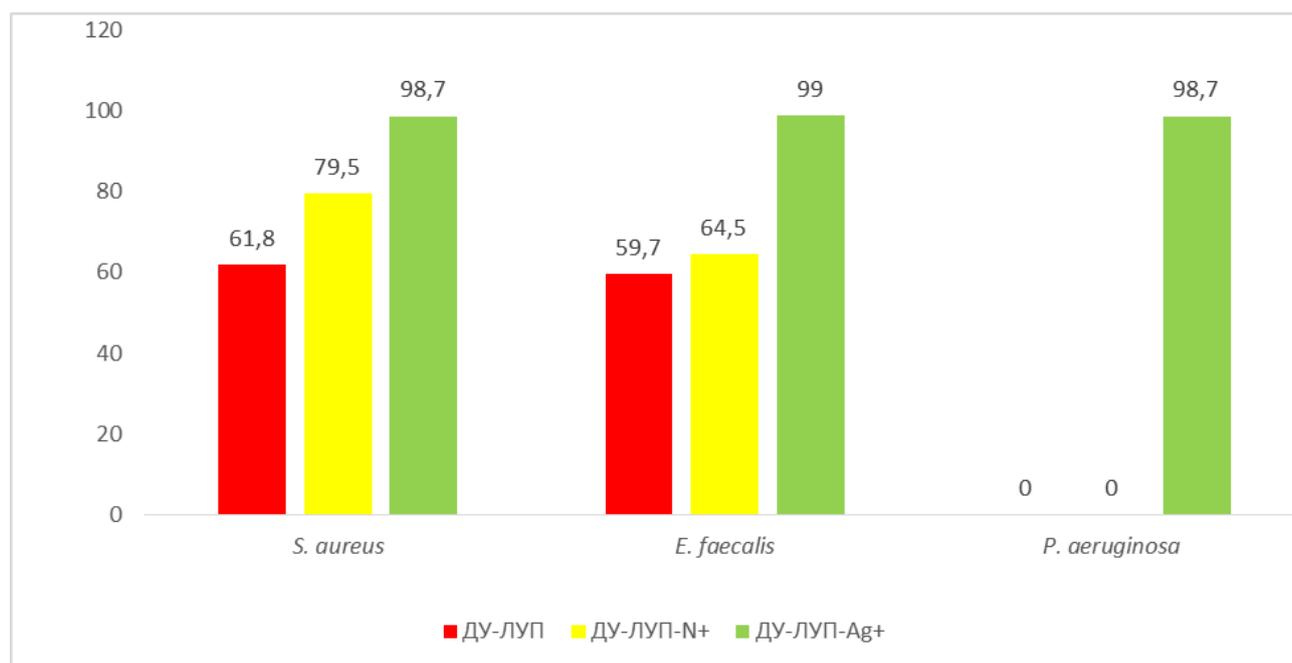


Рисунок 2. Индекс бактерицидности (%) изучаемых покрытий на разных культурах

Эксперимент по антибактериальной активности после абразивной подготовки. Изучаемое покрытие ДУ-ЛУП-Ag+ продемонстрировало высокую износостойкость. При выполнении 96-часовой отмывки покрытия ДУ-ЛУП-N+ практически полностью утрачивали поверхностную бактерицидную активность, что может быть связано с вымыванием азотсодержащих компонентов. Параллельно выявлено сохранение поверхностной бактерицидной активности покрытия ДУ-ЛУП-Ag+ не менее 98% от в отношении всех включенных в исследование тест-культур микроорганизмов (Таблица 3).

Таблица 3 – Антимикробная активность (АА) и индекс бактерицидности (ИБ) углеродных покрытий после 96-часовой абразивной обработки

Вид покрытия, показатель	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>P. aeruginosa</i> P-142
ДУ-ЛУП-N+, АА	0,13	-0,01	0,00
ДУ-ЛУП-N+, ИБ	26,3	-3,2	0,0
ДУ-ЛУП-Ag+, АА	1,80	1,89	1,78
ДУ-ЛУП-Ag+, ИБ	98,4	98,7	98,3

Эксперимент по антибиопленочной активности. ДУ-ЛУП не влияло на развитие биопленок, покрытие ДУ-ЛУП-N+ значительно снижало образование биопленок, а покрытие ДУ-ЛУП-Ag+ практически полностью его подавляло. Результаты определения интенсивности формирования микробных биопленок штаммом *P. aeruginosa* P-142 представлены в таблице (Таблица 4).

Таблица 4 – Интенсивность формирования микробных биопленок *P. aeruginosa* P-142 на поверхности образцов с разными покрытиями

Вид покрытия	Краситель, сорбированный биопленкой, мкг/см	Краситель, сорбированный биопленкой, мкг/см
ДУ-ЛУП	17,20	2,75
ДУ-ЛУП-N+	3,92	0,63
ДУ-ЛУП-Ag+	0,36	0,06

Подобный эксперимент по антибиопленочной активности проведен со штаммом метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA). Отмечено снижение пленкообразования на покрытии ДУ-ЛУП+N в сравнении с покрытием ДУ-ЛУП, а покрытие ДУ-ЛУП+Ag практически полностью подавляло формирование биопленок штаммами MRSA.

Эксперимент по антибиопленочной активности с покрытием, нанесенным на полиэтилен. Установлены высокие антиадгезивные свойства предложенного покрытия, нанесенного на полиэтиленовую поверхность. В последующем компоненты спейсера с таким покрытием использовали при лечении ППИ.

Каждую из подготовленных тест-культур штаммов: *S. aureus* ATCC 25923; *E. faecalis* ATCC 29212 и экстремально-антибиотико-резистентный изолят *P. Aeruginosa* P-142, наносили на контрольные образцы: 1) из полиэтилена; 2) ДУ-ЛУП; 3) ДУ-ЛУП-Ag+.

При этом на ДУ-ЛУП-Ag+ установлено отсутствие на поверхности каждого из трех плоских образцов образования бактериальной биопленки штаммов MRSA, *E. faecalis* и *P. aeruginosa* при отсутствии роста их колоний с одновременным их угнетением до единичных колоний или до их полного отсутствия, что свидетельствует о высокой бактерицидной эффективности покрытия не только на металлической поверхности, но и на полиэтиленовой.

Эксперимент по биологической совместимости. Проведен на культуре первичных крысиных фибробластов после 24 ч. культивирования на планшетах с покрытиями различного состава: без покрытия; ДУ-ЛУП-N+; ДУ-ЛУП-Ag+.

При тестировании биологической совместимости *in vitro* фибробласты и кератиноциты одинаково хорошо прикреплялись к пластиковой поверхности планшета с ДУ-ЛУП-Ag+ и без него с конfluenceностью клеток 80–90 % для фибробластов и 90–100 % для HaCaT-клеток, при подсчёте количества HaCaT-клеток или фибробластов на единицу площади не было выявлено статистически значимых различий.

Таким образом, результаты экспериментов демонстрируют антибактерицидную, антибиопленочную активность на различных микробных культурах, а также биологическую совместимость изучаемого покрытия. Кроме того, покрытие обладает высокой абразивной устойчивостью.

В четвертой главе описан клинический раздел исследования. Проведен анализ микробиологического исследования. Не установлен возбудитель у 21 пациента (14,6%), от 6 пациентов (4,2%) выделено несколько видов микроорганизмов. Значительную долю занимали стафилококки, в том числе *S. aureus* (27,6%) и коагулазонегативные стафилококки (38,3%). В 13% случаев высевались стрептококки (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты микробиологического исследования у пациентов с ППИ тазобедренного и коленного суставов

Микроорганизм	n	Частота, %
Coagulase-negative Staphylococci (CoNS)	41	33,3
<i>S. aureus</i>	34	27,6
<i>Streptococcus</i> sp.	16	13
<i>S. epidermidis</i>	13	10,6
Gram-negative bacilli	10	8,0
<i>S. lugdunensis</i>	3	2,4
<i>Corynebacterium striatum</i>	2	1,6
Anaerobes	2	1,6
<i>S. hemolyticus</i>	1	0,8
<i>S. warneri</i>	1	0,8

Показатели микробиологического исследования были сопоставимы в основной и контрольной группах, при у пациентов с ТБС и КС.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по уровню показателей клинического анализа крови, маркеров воспаления и показателей пунктата (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика лабораторных показателей у пациентов с ППИ

Показатель, единица измерения	Основная группа	Контрольная группа	P*
Гемоглобин, г/л	121 {112 - 132}	122 {110 - 140,5}	0,361
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,9 {7,0 - 9,76}	8,5 {7,1 - 10,3}	0,287
СОЭ, мм/ч	46,5 {29,5 - 69,5}	43 {25,5 - 73,5}	0,694
СРБ, мг/л	17,6 {7,9 - 73,5}	39,1 {12,7 - 71,3}	0,082
Прокальцитонин, нг/мл	0,032 {0,020 - 0,076}	0,04 {0,020 - 0,075}	0,414
Пресепсин, пг/мл	300 {204,5 - 300}	300 {250 - 448}	0,076
Цитоз, кл $\times 10^3$ /л	17500 {4312,5 - 49250}	15000 {5370 - 45500}	0,881
Нейтрофилы, %	93 {88,5 - 95}	92 {88,5 - 95}	0,854

Примечание: * – различия оценены по методу Манна – Уитни

Структура дефектов вертлужной впадины и бедренной кости по W.G. Paprosky в группах существенно не различалась ($p > 0,05$), значительные разрушения (типы ШВ–IV) проксимального отдела бедренной кости и (ША-ШВ) вертлужной впадины не встречались.

Оценку костных дефектов КС проводили по классификации AORI. В обеих группах чаще приходилось сталкиваться с дефектами (тип F2a и F2b) как бедренной, так и (T2a и T2b) большеберцовой костей.

Частота критериев ППИ была сопоставима в подгруппах КС и ТБС (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота выявления критериев ППИ ТБС и КС, %

Показатель	ТБС	КС	Суммарно
СРБ > 10 мг/л	73,2	77,4	75,0
СОЭ > 30 мм/ч	68,3	80,6	73,6
Д-димер > 860 нг/мл	69,5	91,9	79,2
Процентное содержание нейтрофилов в пунктате > 70%	91,5	92,7	91,7
Цитоз пунктата > 3000 кл/мкл	81,7	83,9	82,6
Нестабильность протеза	50,0	48,4	49,3
Наличие свища	20,7	14,5	18,1

Анализ факторов риска рецидива проведен на контрольной группе, где было 15 случаев рецидива ППИ, в основной группе было только 2 рецидива, и в анализ она не взята. Применен ROC-анализ для определения уровня показателей, когда значительно увеличивается частота рецидива ППИ. Для СОЭ этот показатель выше 31 мм/ч (Рисунок 3).

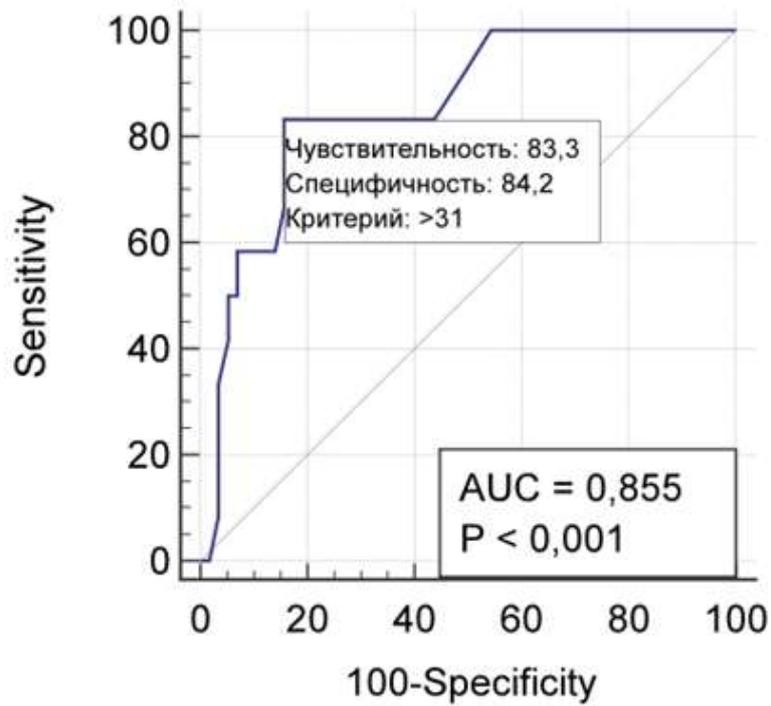


Рисунок 3. ROC-анализ различий по СОЭ у лиц с рецидивом и без рецидива ППИ
Вероятность рецидива растет при уровне СРБ выше 13 мг/л (Рисунок 4).

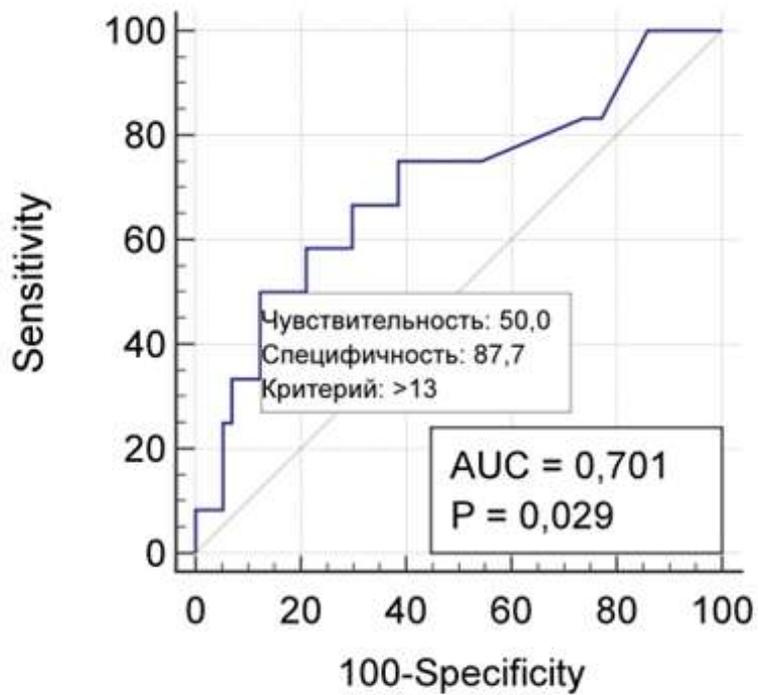


Рисунок 4. ROC-анализ различий по СРБ у лиц с рецидивом и без рецидива ППИ

При протезировании ТБС риск рецидива наиболее высок на стадии В3 по классификации Т. Винклер с соавт. (2018) (персистирующая, рецидивирующая ППИ) – 60% (3 случая из 5) против 11,1% при других стадиях (4 случая из 36), $p=0,028$.

При протезировании КС риск рецидива наиболее высок на стадии В3 (персистирующая, рецидивирующая ППИ) – 66,7% (4 случая из 6) против 16% при других стадиях (4 случая из 25), $p=0,026$.

При единственном оперативном вмешательстве рецидивы ППИ наблюдались у 17,8% (8 из 45) пациентов, если таковых было два и более – у 33,3% пациентов (7 из 27). При статистическом сравнении частоты рецидивов ППИ в случаях наличия в анамнезе единственного оперативного вмешательства и множественных вмешательств частота достоверно не отличается: 17,8% (8 из 45) против 25,9% (7 из 27), $p=0,410$.

Частота рецидивов после первого этапа составила в основной группе 2,8% (2 из 72) против 11,1% (8 из 72) в контрольной группе, $p=0,049$. Рецидивов после второго этапа в основной группе не было, в контрольной группе было еще 7 рецидивов ППИ. Всего рецидив ППИ отмечен 2,8% в основной группе против 20,8% в контрольной группе, $p<0,001$.

Всего в основной группе низкая частота рецидива достигнута в каждой подгруппе: в подгруппе КС - 3,2% против 25,8%, $p=0,017$, и в подгруппе ТБС – 2,4% против 17,1%, $p=0,026$.

Кроме того, использование покрытия позволило снизить сроки госпитализации на 1 этапе. При КС сроки госпитализации составили $8,4\pm 1,6$ дня против $10,2\pm 3,8$ дня в контрольной группе ($p=0,017$), при ТБС - $9,0\pm 2,6$ дня против $10,3\pm 3,1$ дня ($p=0,036$).

В основной группе успешная клиническая динамика позволила раньше приступить ко 2 этапу оперативному лечению. Интервал между двумя этапами реэндопротезирования оценивался в днях и в основной группе пациентов был достоверно ниже, чем в контрольной 64,5 {53-103} дней, а в контрольной группе 78 {63,5-111} дней, $p=0,010$.

У пациентов через 2 года после реэндопротезирования проведена оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-5L. Тестирование показало преимущество основной группы перед группой сравнения по качеству жизни и общему самочувствию по опроснику EQ-5D-5L (Таблица 8).

Таблица 8 – Среднесрочные результаты по опроснику EQ-5D-5L

Показатель, единица измерения	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=57)	P
EQ-5D-5L, доля	0,88 {0,84-1,0}	0,80 {0,64-0,88}	<0,001
EQ-VAS, баллы	90 {90-95}	80 {70-90}	<0,001

Примечание: * - значимость различий между группами оценена по методу Манна-Уитни

Через 2 года после окончания лечения у пациентов с изучаемым покрытием спейсера функции суставов по шкале NHS при протезировании ТБС и по шкале KSS при протезировании КС были лучше, чем в контрольной группе (Таблица 9, Таблица 10).

Таблица 9 – Функциональное состояние тазобедренного сустава по шкале NHS на этапах лечения у пациентов с ППИ

Показатель, единицы измерения	Основная группа	Контрольная группа	P
Перед I этапом	28 {23-37}	28 {20-42}	0,286
Перед II этапом	38 {31,5-41}	37 {31,25-40}	0,818
Через 2 года после II этапа	91 {87-93,25}*	84 {77,5-87}*	<0,001

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с первым этапом исследования по критерию Вилкоксона с $p < 0,050$

Таблица 10 – Функциональное состояние коленного сустава по опроснику KSS на этапах лечения у пациентов с ППИ

Показатель, единицы измерения	Этапы лечения	Основная подгруппа	Контрольная подгруппа	P
KSS Knee Score, баллы	Перед I этапом	32 {32-35}	32 {32-35}	0,946
	Перед II этапом	50 {37-50}	45 {31-45}	0,046
	Через 2 года после II этапа	90 {74-95}*	69,5 {30-84}*	0,002
KSS Functional Score, баллы	Перед I этапом	30 {30-30}	30 {30-30}	0,966
	Перед II этапом	35 {35-45}	35 {35-35}	0,047
	Через 2 года после II этапа	75 {71-95}*	65 {47-83}*	0,005

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с первым этапом исследования по критерию Вилкоксона с $p < 0,050$

Болевой синдром перед первым и вторым этапами лечения был сопоставим в основной и контрольной группах при протезировании и ТБС, и КС (Таблица 11). Однако среднесрочные результаты были значительно лучшими в основной группе.

Таблица 11 – Динамика боли по ВАШ в группах исследования, баллы

Этап лечения	Основная группа	Контрольная группа	P
Подгруппа ТБС			
Перед I этапом	7,8±2,0	7,7±1,4	0,932
Перед II этапом	5,0±1,3	5,6±1,4	0,079
Через 2 года после II этапа	1,5±0,9*	3,5±2,5*	<0,001
Подгруппа КС			
Перед I этапом	7,8±0,9	8,1±1,4	0,556
Перед II этапом	5,2±1,0	6,0±1,7*	0,080
Через 2 года после II этапа	1,6±1,0*	4,2±2,9*	<0,001

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с первым этапом исследования по критерию Вилкоксона с $p < 0,050$

При качественной оценке результатов по шкалам NHS и KSS также значительное преимущество имели пациенты основной группы. В числе пациентов с эндопротезами ТБС доля отличных результатов по шкале NHS была достоверно выше в основной группе – 60,0% (24/40) против 20,6% в контрольной группе (7/34), $p\chi^2 < 0,001$. Если оценивать суммарно долю отличных и хороших результатов, в основной группе также получены лучшие результаты: 97,5% (39/40) против 85,3% (27/32), $p\chi^2 = 0,045$.

В числе пациентов с эндопротезами КС оценка по шкале KSS Functional Score также демонстрирует превосходство основной группы – практически все результаты были хорошими и отличными. Как видим, доля хороших и отличных результатов была значимо выше в основной группе – 96,7% (29/30) против 65,2% в контрольной группе (15/23), $p\chi^2 = 0,003$ (Таблица 12).

Таблица 12 – Двухлетние результаты лечения ППИ по шкалам NHS и KSS

Группа	Неудовлетворительный	Удовлетворительный	Хороший	Отличный	Всего
ТБС (шкала NHS)					
Основная	1	0	15	24	40
Контрольная	1	4	22	7	34
КС (шкала KSS Functional Score)					
Основная	0	1	18	11	30
Контрольная	1	7	9	6	23
ТБС+КС					
Основная	1	1	33	35	70
Контрольная	2	11	31	13	57

В объединенной группе ТБС+КС доля отличных и хороших результатов в основной группе составила 97,1%, в контрольной – 77,2% ($p < 0,001$). Таким образом, изучаемое ДУ-ЛУП-Аg+ показало свою антибактерицидную и антибиопленочную активность, безопасность и клиническую эффективность и может применяться для лечения ППИ коленного и тазобедренного суставов.

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

ВЫВОДЫ

1. Покрытие двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром, в эксперименте характеризуется высокой антибактериальной активностью в отношении наиболее распространенных возбудителей хирургических

инфекций; более чем на 90% снижает биомассу формирующейся микробной биопленки и не обладает цитотоксическим действием в отношении культуры эукариотических клеток.

2. Изучаемое покрытие может быть нанесено как на металлическую поверхность спейсера, так и на его полиэтиленовые компоненты, что расширяет возможности применения данного покрытия при перипротезной инфекции.

3. Факторами, связанными с повышенной частотой рецидива перипротезной инфекции после проведения санирующего этапа, являются рецидивирующее, персистирующее течение хронической ППИ, а также сохранение к началу второго этапа лечения высоких цифр воспаления: СОЭ - более 31 мм/ч, уровень СРБ - выше 13 мг/л.

4. Применение спейсеров с оригинальным покрытием за счет его широкого спектра антимикробной активности и выраженного антибиопленочного действия показало высокую эффективность в отношении купирования хронической ППИ коленного и тазобедренного суставов и позволило снизить частоту рецидивов инфекционного процесса в 7,4 раза, с 20,8% до 2,8%, $p < 0,001$.

5. Применение спейсеров с покрытием двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом позволяет снизить длительность госпитализации на первом этапе лечения с 10,2 до 8,4 дня, $p = 0,017$, для коленного сустава и с 10,3 до 9 дней для тазобедренного сустава, $p = 0,036$, а также уменьшить сроки между первым и вторым этапами лечения с 78 до 64,5 дней, $p = 0,010$.

6. При ППИ коленного и тазобедренного суставов среднесрочные результаты исследования демонстрируют лучшее качество жизни по опроснику EQ-5D-5L у пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой ($91,4 \pm 7,3$ балла против $74,0 \pm 21,2$ балла, $p < 0,001$), и меньшую выраженность болевого синдрома по ВАШ ($1,5 \pm 1,0$ балла против $3,0 \pm 0,9$ балла, $p < 0,001$). Новое покрытие позволяет в краткосрочном периоде чаще достичь хороших и отличных результатов в восстановлении функции сустава - 97,1% при использовании спейсеров с новым покрытием против 77,2% при стандартном подходе к лечению, $p < 0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов следует учитывать, что развитие ППИ чаще сопровождается воспалительными сдвигами в крови, что характеризуется увеличением значений СОЭ, СРБ, высоким цитозом пунктата в большей степени, чем рентгенологическими изменениями и наличием свищевого хода, поэтому при диагностике следует уделять большее внимание клинической симптоматике и воспалительным сдвигам.

2. При развитии перипротезной инфекции коленного и тазобедренного суставов рекомендуется использовать спейсер с покрытием двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром, который обладает самостоятельным антибактериальным эффектом и снижает частоту рецидивов.

3. При поступлении пациентов на 2 этап лечения перипротезной инфекции следует иметь в виду, что вероятность рецидива растет при повышении уровня показателей воспаления: СОЭ - более 31 мм/ч, СРБ - выше 13 мг/л.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Применение индивидуальных вертлужных компонентов в эндопротезировании тазобедренного сустава при посттравматическом коксартрозе / Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Преображенская Е.В., Карпухин А.С., Яковлев В.В., Максимов А.Л. // Гений ортопедии. - 2019. - Т. 25, № 2. - С. 207-213. DOI 10.18019/1028-4427-2019-25-2-207-213.

2. Опыт лечения больных с неспецифическим кокситом методом двухэтапного эндопротезирования / Николаев Н.С., Карпухин А.С., Максимов А.Л., Степанов Е.Г., Пчелова Н.Н., Малюченко Л.И. // Кафедра травматологии и ортопедии. - 2020. № 4. - С. 5-13. DOI: 10.17238/issn2226-2016.2020.4.5-13.

3. Linear-Chain Nanostructured Carbon with a Silver Film Plated on Metal Components Has a Promising Effect for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection. / Maliuchenko L.I., Nikolaev N.S., Pchelova N.N., Efimov D.N., Preobrazhenskaia E.V., Emelianov V.U. // Osteology. – 2021. Т.1, № 4. – С. 238-246. DOI 10.3390/osteology1040022.

4. Использование имплантата с антибактериальным покрытием в лечении перипротезной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента / Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Карпухин А.С., Яковлев В.В., Максимов А.Л., Григорьева Е.В., Рожков Н.И. // Инновационная медицина Кубани. – 2022. №2. С. 59–66. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-59-66>.

5. Анализ экономической и клинической эффективности одно- и двухэтапных ревизий при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава (обзор литературы) / Рожков Н.И., Ермаков А.М., Бурцев А.В., Тряпичников А.С., Сазонова Н.В., Малюченко Л.И. // Гений ортопедии. - 2022. Т.28, № 6. - С. 842-851. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851.

6. Случай лечения грибковой перипротезной инфекции с применением имплантата с углеродным покрытием / Малюченко Л.И., Николаев Н.С., Любимова Л.В., Преображенская Е.В., Ефимов Д.Н. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2022. Т.12, №6. – С. 119-126. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.CASE.1>.

7. Среднесрочные результаты лечения перипротезной инфекции с применением спейсеров с углеродным покрытием, импрегнированных серебром / Малюченко Л.И., Николаев Н.С., Яковлев В.В., Преображенская Е.В. // Травматология и ортопедия России. – 2023. Т. 29, № 4. – С. 14-23. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-7997>.

8. Среднесрочные результаты лечения перипротезной инфекции коленного сустава с применением спейсера с комбинированным углеродно-серебряным антибактериальным покрытием / Малюченко Л.И., Николаев Н.С., Емельянов В.Ю.// Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье. – 2024. № 1. С. 47-54. DOI 10.20340/vmi-rvz.2024.1.CLIN.1.

9. Патент РФ на полезную модель № 213428 Полиэтиленовый вкладыш ортопедического имплантата / Николаев Н.С., Малюченко Л.И., Васильев А.И. – заявл. 17.10.2021; опубл.12.09.2022; Бюл. № 26.