

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
профессор РАН, доктор медицинских наук,  
доцент  
Николаев Николай Станиславович

Чебоксары

2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	14
1.1. Общие сведения о перипротезной инфекции. Актуальность проблемы ...	14
1.2. Патогенез перипротезной инфекции .....	15
1.3. Клиника и диагностика перипротезной инфекции .....	18
1.4. Классификация перипротезной инфекции .....	19
1.5. Основы лечения перипротезной инфекции, частота рецидивов, функция сустава и качество жизни .....	21
1.6. Покрытие имплантата как один из ключевых компонентов лечения перипротезной инфекции. Виды покрытий .....	24
1.7. Применение покрытий с использованием серебра для лечения перипротезной инфекции .....	31
1.8. Резюме .....	35
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1. Характеристика исследования .....	36
2.2. Характеристика групп исследования .....	38
2.3. Методы обследования .....	41
2.4. Предоперационная подготовка и методы оперативного лечения, применяемые в исследовании .....	45
2.5. Послеоперационное ведение пациентов .....	46
2.6. Технология формирования углеродных покрытий .....	47
2.7. Оценка антибактериальной активности разных типов углеродных покрытий .....	50
2.8. Оценка поверхностной бактерицидной активности разных типов углеродных покрытий .....	52

2.9. Изучение биологической совместимости покрытий в отношении культур клеток .....	56
2.10. Методы статистического анализа .....	57
ГЛАВА 3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ИЗУЧАЕМОГО ПОКРЫТИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	59
3.1. Антибактериальная активность углеродных покрытий .....	59
3.2. Поверхностная бактерицидная активность углеродных покрытий .....	60
3.3. Интенсивность образования микробных биопленок на поверхности углеродных покрытий .....	63
3.4. Бактерицидная активность покрытия на полиэтиленовой поверхности ...	65
3.5. Оценка биологической совместимости покрытий в отношении культур клеток .....	66
3.6. Резюме. ....	67
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЙСЕРА С ПОКРЫТИЕМ ДВУМЕРНО-УПОРЯДОЧЕННЫМ ЛИНЕЙНО-ЦЕПОЧЕЧНЫМ УГЛЕРОДОМ, ЛЕГИРОВАННЫМ СЕРЕБРОМ ПРИ ДВУХЭТАПНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ).....	68
4.1. Факторы риска рецидива перипротезной инфекции крупных суставов нижних конечностей.....	68
4.2. Клиническая характеристика пациентов с перипротезной инфекцией .....	72
4.3. Частота рецидивов, динамика лабораторных показателей, качества жизни, функции сустава и болевого синдрома у пациентов с перипротезной инфекцией.....	76
4.4. Динамика функции сустава, качества жизни и болевого синдрома у пациентов с перипротезной инфекцией .....	93
4.5. Резюме.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101

ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	113
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	146

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Количество эндопротезирований суставов нижних конечностей в последние годы неуклонно растет, в первую очередь, из-за роста в популяции доли населения пожилого возраста [2, 171]. Благодаря эндопротезированию, происходит восстановление объема движений и опороспособности конечности [107, 125, 215].

Перипротезная инфекция (ППИ) – тяжелое осложнение эндопротезирования, связанное с длительной госпитализацией, повторными операциями и высоким экономическим бременем на здравоохранение [210]. Инфекционные осложнения после первичного эндопротезирования нижних конечностей регистрируются с частотой 0,5–3,0% [146, 244], 1,6% [155], 1-2% [217], 7% [139]. По данным НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена частота ППИ тазобедренного сустава составляет 4,2% [86].

Вероятность рецидива ППИ может составлять 32% для тазобедренного и коленного суставов (ТБС, КС) [183]. Отмечают высокий процент рецидивов ППИ тазобедренного сустава (16-20%) [92, 179]. Мета-анализ 11 исследований, соответствующих принципам доказательной медицины, проведенных в 2016-2021 годы, показал частоту рецидивов ППИ в диапазоне 4-17%. Такой разброс данных обусловлен наличием большого количества факторов, влияющих на исход лечения [185]. Причинами развития ППИ и ее рецидивов являются плохой иммунный статус, устойчивая микрофлора [39, 81]. В.В. Павлов с соавторами (2019) сообщают о 19,5% рецидивов [56]. По данным НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена частота рецидива ППИ 21,8% для ТБС и 5% для КС уже до начала 2 этапа ревизионного эндопротезирования [8].

Стандартом лечения хронической ППИ является двухэтапное ревизионное эндопротезирование с применением артикулирующих спейсеров, обычно импрегнированных антибиотиками [38, 55, 69, 85, 135, 149]. При установке спейсера используется полиметилметакрилат (ПММА) в качестве матрицы длительно существующего депо антибиотика [3, 28, 40, 46, 47, 135, 163, 191].

Проводятся исследовательские работы по внедрению в состав ПММА галогенов и металлов с антимикробной активностью (серебро, цинк, медь и др.), но эти работы немногочисленны [82]. Учитывая отсутствие резистентности у микроорганизмов к биокompозитным материалам и широкий спектр их бактерицидной активности, исследования по созданию новых материалов для покрытия являются достаточно перспективными для лечения инфекционных осложнений эндопротезирования [78, 143, 173, 187].

Выбор материала обусловлен предпочтениями и возможностями лечебного учреждения и оперирующего хирурга. Отечественное производство спейсеров не является промышленным, и подбор спейсера зависит от возможностей лечебных учреждений [58, 59, 60, 61, 62]. В качестве спейсера можно применять ранее использованные протезы суставов, на поверхность которых наносится специальное покрытие [38, 69, 85]. Одним из таких видов покрытий может быть серебро [78, 187].

Серебро издавна известно своими бактерицидными свойствами. С учетом широкого антимикробного спектра действия серебра, отсутствия данных о развитии к нему устойчивости микроорганизмов в условиях развития лекарственной устойчивости применение данного покрытия может быть достаточно эффективным [85].

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 [85, 255], однако есть данные и о развитии местной аргирии [190].

Имеется несколько исследований *in vivo*, которые подтверждают антибактериальную эффективность спейсеров, но данных о фармакокинетике и профиле безопасности исследованных соединений недостаточно [144]. 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 [145].

Исследования показывают, что антибактериальная эффективность находится в прямой зависимости от способа получения материала на основе одних и тех же металлов [178, 186, 259], что говорит о необходимости клинических исследований для каждого разрабатываемого покрытия.

### **Степень разработанности темы исследования**

Лечение инфекционных осложнений эндопротезирования является сложной задачей, требующей комплексного подхода. Остается довольно высокой вероятность развития и рецидива перипротезной инфекции, что делает актуальным проведение исследований в данной области.

Оригинальное покрытие двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром, было получено методом ионно-стимулированной конденсации углерода в Центре коллективного пользования Чувашской Республики в области нанотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» [74]. 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 saniрующему 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 saniрующего 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 saniрующего 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 санлирующего 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 санлирующих 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 санирующего 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 резэндопротезирования, 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 резэндопротезирования. 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 saniрующего 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 пациентов. 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 работ 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, Tampa); 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 «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.

### **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.

## ГЛАВА 1

### ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### 1.1. Общие сведения о перипротезной инфекции. Актуальность проблемы

Процесс старения населения становится одной из наиболее значимых социальных трансформаций XXI века. Согласно данным ООН, к 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет (16% населения) по сравнению с каждым 11-м в 2019 году (9% населения). К 2050 году возраст каждого четвертого жителя Европы и Северной Америки будет 65 лет и старше [64]. Все это приводит к увеличению числа пациентов с патологией крупных суставов.

С развитием и совершенствованием медицинских технологий значительно расширились показания к эндопротезированию [27, 38]. I. N. Ackerman с соавторами (2019) акцентируют внимание на том, что, по данным международных регистров, к 2030 году прогнозируется значительный рост числа операций эндопротезирования [34, 90].

В Великобритании число операций по протезированию ТБС и КС к 2030 году увеличится на 26% [128]. С увеличением числа операций по эндопротезированию возрастет и количество случаев ППИ. По данным E. M. Schwarz с соавторами (2019), увеличение операций в США приведет к росту инфекционных осложнений эндопротезирования до 10 000 в год [249].

Значительны и экономические последствия ППИ. В случае первичного эндопротезирования стоимость затрат в основном обусловлена расходами на операционную, имплантаты, расходные материалы и достаточно статична. Пациент с ППИ требует увеличения расходов на лабораторную диагностику, рентгенологические методы исследования, длительное пребывание в стационаре и медикаменты [37, 164].

Вполне закономерно, что, наряду с увеличением числа операций по эндопротезированию ТБС, происходит и рост случаев ППИ [71, 44, 75]. Факторами

риска развития ППИ являются пожилой возраст, ожирение, наличие хронических очагов инфекции [139].

По данным зарубежных регистров, вероятность развития ППИ ТБС варьируется от 0,3 до 3,0% [146, 172, 231, 244], в России она регистрируется на уровне 5-6% [12, 66]. Частота ППИ КС сопоставима и составляет от 0,7 до 7,5% [10, 66, 91, 110, 230]. Частота рецидивов ППИ при двухэтапном лечении составляет 4-10% [194], в отдельных случаях до 32% [183].

Данные регистра эндопротезирования коленного сустава ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» демонстрируют, что более 58% всех ревизионных вмешательств выполнены с целью лечения ППИ [36, 67, 68]. ППИ может привести к значительному снижению функции сустава и качества жизни, а в худшем случае – к необратимому артродезу, ампутации или даже смерти пациента [220].

Согласно состоявшемуся 25-27 июля 2018 года в г. Филадельфия (США) Второму консенсусному совещанию по перипротезной инфекции, основными диагностическими критериями ППИ являются положительная культура и наличие свища, сообщающегося с полостью сустава или визуализация эндопротеза, а дополнительными критериями – лабораторные показатели, результаты гистологического и бактериологического исследований [162, 222].

ППИ разделена на послеоперационную и гематогенную. Если симптоматика послеоперационной ППИ появилась в течение 4 недель после вмешательства, говорят об острой форме, если признаки инфекции проявились после 4 недель после постановки имплантата, то речь идет о хронической форме. Гематогенной считается инфекция, возникшая после 90 суток с момента операции, при длительности симптомов менее 3 недель ППИ считается острой, после этого срока – хронической [200].

## **1.2. Патогенез перипротезной инфекции**

Основными возбудителями ППИ являются *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). В условиях операций эндопротезирования суставов, сопутствующей патологии, сниженной реактивности происходит развитие инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами. Наиболее сложны в лечении метициллин-резистентные штаммы стафилококков: *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE). Ведущая роль *S. aureus* и *S. epidermidis* в развитии ППИ обусловлена формированием на поверхности имплантатов микробных биопленок [102, 112]. Развитие биопленок снижает эффективность антибактериальной терапии, особенно при наличии резистентных штаммов стафилококка [203, 238].

Грамотрицательные бактерии идентифицируются в 7% случаев [175, 278]. При микст-инфекции, которая встречается в 11–25% случаев, результаты лечения значительно хуже [30, 206, 276]. Иногда у пациентов с иммунодефицитом наблюдается и грибковая инфекция [43].

Антибиотикорезистентность микроорганизмов и их способность образовывать биопленки на имплантатах значительно осложняет лечение и является фактором риска рецидива ППИ [9, 212, 243]. Причиной повышенной антибиотикорезистентности является переход части клеток в фенотип выживания (персистенции) в присутствии антибиотиков [150, 199]. Такие клетки названы «персистерами» (*persister* – стойкая бактерия) [104].

Элиминация микробной биопленки возможна только при местном применении антибиотиков. Одним из подходов к лечению ППИ является использование аллотрансплантата в качестве носителя, обеспечивающего длительное высвобождение антибиотиков [130].

Способность биопленки расти и сохраняться на поверхности ортопедического имплантата представляет собой основной механизм выживания, с помощью которого микроорганизмы сопротивляются факторам окружающей среды [126]. В биопленках имеет место феномен повышенной антибиотикоустойчивости бактерий [80].

Бактерии, прикрепляющиеся к поверхностям, объединяются в полимерную матрицу собственного синтеза с образованием биопленок и представляют собой сложные трехмерные сообщества, в которых микроорганизмы одного или нескольких видов живут в кластерах в сильно гидратированном, самопроизведенном внеклеточном матриксе (слизи) [252].

Формирование биопленки проходит несколько этапов: адгезия, размножение, созревание, выход планктонных форм [5, 80]. Для развития хронической ППИ требуется четыре недели [96, 247, 263].

Планктонные бактерии могут отделяться в любой момент, активируя иммунную систему хозяина, вызывая воспаление, отек, боль и преждевременное расшатывание имплантата. Наличие инородного тела (имплантата) снижает минимальную дозу заражения *S. aureus* более чем в 100 000 раз [151]. Адгезии бактерий способствует покрытие эндопротеза белками фибронектина [234].

Большинство доступных антибактериальных препаратов разрабатывается против микроорганизмов, ведущих планктонный (свободноживущий) образ жизни. Следовательно, использование этих препаратов неэффективно против патогенных биопленок [197], которые могут быть намного резистентнее [129]. Фактически исследования показали, что бактерии, растущие в биопленках, часто в тысячи раз более устойчивы к противомикробной терапии, чем их планктонные аналоги [129, 205, 261].

Механизмы устойчивости планктонных форм бактерий к антибиотикам хорошо изучены [213]. Однако, когда живущие в биопленке клетки высвобождаются из основного сообщества, чувствительность к антимикробным препаратам быстро восстанавливается [95].

Основными факторами, повышающими риск развития ППИ, являются пожилой и старческий возраст, хронические заболевания органов дыхания и кровообращения, сахарный диабет, иммунодефицит, длительность операции и т.д. [44, 76, 258]. К другим факторам риска, увеличивающим частоту возникновения ППИ, относятся ревизионная артропластика, послеоперационная инфекция области хирургического вмешательства и злокачественные новообразования [266].

### 1.3. Клиника и диагностика перипротезной инфекции

Иногда непросто заподозрить ППИ, поскольку такие признаки, как отек, локальная гипертермия, гиперемия и свищевой ход, зачастую могут отсутствовать [39, 44, 284].

Болевой синдром также не является абсолютным признаком ППИ, так как может быть обусловлен асептическим расшатыванием эндопротеза, некорректной установкой имплантата, псевдоопухолевым процессом, артрофиброзом, аллергическими реакциями [10, 19, 44].

При подозрении на ППИ проводится рентгенография и/или компьютерная томография сустава. Непросто отличить септическое и асептическое расшатывание эндопротеза [19]. Но даже если результаты исследования неинформативны, инфекционный процесс в области эндопротеза исключить полностью невозможно [19, 71].

При острой ППИ биопленка начинает формироваться в первые 2–4 часа после артропластики [188]. Хронические малосимптомные ППИ, как правило, возникают в результате заноса инфекции при установке протеза, проявляются в поздние сроки, через 3–12 месяцев после имплантации. При этом явных проявлений инфекции может и не быть, единственными симптомами могут быть умеренный болевой синдром и раннее расшатывание эндопротеза [13].

При диагностике ППИ необходимо исследование крови на СОЭ и СРБ [224, 257]. Если же показатели СОЭ и СРБ не увеличены, то вероятность ППИ уменьшается [73].

Достоверным диагнозом следует считать при положительном результате микробиологического исследования тканей и синовиальной жидкости [71, 141, 196]. Исследование необходимо проводить на фоне отмены антибиотиков [264]. Результат считается положительным при двукратном обнаружении возбудителя, а при посеве высоковирулентного возбудителя достаточно одного исследования [71, 264, 286].

Уровень цитоза, который позволяет заподозрить ППИ, составляет 1700 клеток/мкл для КС [239, 269] и 3000 клеток/мкл для ТБС [223]. Более поздние данные рекомендуют учитывать уровень цитоза 2000 клеток/мкл и долю гранулоцитов >70% в пунктате [200], по другим данным, – уровень цитоза 3000 клеток/мкл [162].

#### 1.4. Классификация перипротезной инфекции

Самая первая классификация ППИ была предложена М.В. Coventry в 1975 г. В ней было выделено 3 типа инфекции: 1 тип – острая послеоперационная, возникающая в первые 30 дней после операции; 2 тип – латентная (хроническая) инфекция, возникающая в период от 30 дней до 2 лет; 3 тип – гематогенная инфекция, возникающая после 2 лет с момента протезирования [127].

В 1996 году D. T. Tsukayama с соавторами выделили 4 типа ППИ (Таблица 1): I – острая послеоперационная (менее 4 недель); II – поздняя хроническая (от 4 недель до 1 года); III – острая гематогенная инфекция, отсроченная (через год и более); IV – положительная интраоперационная культура (положительные посевы в 2–5 интраоперационных образцах тканей) [271].

**Таблица 1** - Наиболее вероятный путь инфицирования и возбудители перипротезной инфекции в соответствии с классификацией D.T. Tsukayama [263]

Тип инфекции	Путь инфицирования	Микрофлора
I	Периоперационный	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp., коагулазонегативные стафилококки
II		
III	Гематогенный	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> sp., <i>P. acnes</i> , <i>E. coli</i>
IV	Гематогенный Периоперационный	Коагулазонегативные стафилококки

C. Li et al. (2018) также разделяют ППИ на острую и хроническую инфекцию, что целесообразно с точки зрения лечебно-диагностической тактики. Раннюю (незрелую)

био пленку можно уничтожить без удаления протеза. Если симптомы сохраняются менее 3 недель (гематогенные) или инфекция проявляется менее 4 недель после операции (периоперационная). При других условиях ППИ определяется как хроническая, а имплантат при этом необходимо удалять из-за зрелой био пленки (Таблица 2).

**Таблица 2** - Классификация перипротезной инфекции суставов по С. Li с соавторами (2018) [200]

Патогенез/тип ППИ	Острая ППИ	Хроническая ППИ
Периоперационное происхождение (срок возникновения)	Ранний послеоперационный период	Отсроченный послеоперационный (вялотекущий)
	<4 недель после операции	≥4 недель после операции
Гематогенное происхождение (срок возникновения)	<3 недель симптомов	≥3 недель симптомов
Возраст био пленки (зрелость)	Незрелый	Зрелый
Клинические особенности	Острая боль в суставах, лихорадка, гиперемия/отек сустава	Хроническая боль, расшатывание протеза, свищевой ход (свищ)
Возбудитель микроорганизма	Высоковирулентные: <i>Staphylococcus aureus</i> ; грамотрицательные бактерии, (например, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Низко вирулентные: коагулазонегативные стафилококки (например, <i>Staphylococcus epidermidis</i> ), <i>Propionibacterium Acnes</i>
Хирургическое лечение	Дебридмент и ретенция протеза (замена подвижных частей)	Удаление протеза (замена в один, два или несколько этапов)

А. Pellegrini с соавторами (2019) предположили, что деление ППИ без топографии процесса только по длительности процесса неверно и предложили свою классификацию с 4 типами, где выделяются острая и хроническая инфекция с вариантами в виде поражения кости и протеза либо всех окружающих тканей [226].

В свете современных представлений о микробной био пленке более предпочтительной, на наш взгляд, выглядит классификация, предложенная Т. Винклер с соавторами в 2018 году, которая учитывает как состояние микробной

биофленки, так и остроту процесса [19]. Здесь выделяются градации хронической ППИ, в частности добавлено понятие персистирующей и рецидивирующей ППИ.

*А. Острая ППИ с незрелой биофленкой:*

- 1) ППИ, появляющиеся в течение первых 4 недель после имплантации эндопротеза;
- 2) гематогенные ППИ с максимальной длительностью симптомов менее 3 недель.

*В. Хроническая ППИ со зрелой биофленкой:*

- 1) ППИ, появляющиеся позже 4 недель после имплантации протеза;
- 2) гематогенные ППИ с длительностью симптомов более 3 недель;
- 3) персистирующие и рецидивирующие ППИ.

ППИ, возникающие в отдаленном периоде после установки протеза, дебютируют остро или подостро, являются гематогенными и, как правило, сопровождаются выявлением инфекционного очага, не связанного с эндопротезом [19, 284].

### **1.5. Основы лечения перипротезной инфекции, частота рецидивов, функция сустава и качество жизни**

Лечение ППИ без хирургического вмешательства с применением массивной антибиотикотерапии малоэффективно и применяется только у тех пациентов, которым невозможно проведение хирургического вмешательства из-за сопутствующей патологии. Открытый дебридмент с сохранением компонентов эндопротеза или дренирование полости сустава также недостаточно эффективны и имеют узкие показания к применению [25, 54, 105].

Ревизионная артропластика может быть одно- и двухэтапной. Одноэтапная артропластика обладает высокой (до 90%) эффективностью, но только при строгом соблюдении критериев отбора пациентов: срок инфекционного процесса менее месяца, отсутствие свищевого хода, состоятельность разгибательного аппарата и окружающих тканей, отсутствие массивных костных дефектов, возможность использования костного цемента с антибиотиком [67, 117]. В связи с такими

требованиями наиболее распространенным подходом является двухэтапная артропластика.

Двухэтапная ревизионная артропластика с использованием спейсера, содержащего антибиотики, является золотым стандартом лечения хронической инфекции и повсеместно применяется в ортопедической практике [37, 124, 153]. Анализ литературы показал, что ее использование позволяет достичь положительных результатов в 92–94% случаев [120, 202].

Антибактериальная терапия до посева бывает эмпирической, требующей назначения антибиотиков широкого спектра действия, с последующей коррекцией [272, 277]. Но в результате развития пленочных форм бактерий такая терапия может быть малоэффективной.

В исследованиях прослеживается большой разброс успешных и неудачных результатов лечения ППИ. Это можно объяснить особенностями пациентов, длительностью инфекционного процесса, особенностями возбудителя, присутствием метициллин-устойчивого золотистого стафилококка (MRSA), спецификой хирургической тактики, выбором антибиотика, длительностью антибиотикотерапии и т. д. [111, 235].

Малоэффективно применение для лечения ППИ паллиативных операций, так как это не приводит к элиминации инфекции [44], ухудшает состояние пациента и способствует росту антибиотикорезистентности [71], поэтому процент успеха, как правило, низкий (18%) [176, 177].

В случае генерализации процесса развиваются осложнения, которые могут привести к потере конечности и даже летальному исходу [251, 256]. Длительно текущая хроническая инфекция может приводить к амилоидозу паренхиматозных органов и к сепсису [214].

Двухэтапное ревизионное эндопротезирование является золотым стандартом лечения ППИ и включает удаление протеза и костного цемента, тщательную санацию с последующей установкой артикулирующего спейсера с антибиотиками [19, 41, 71, 44, 46, 47, 48, 130, 180, 260, 284]. Но даже при двухэтапной ревизии отмечается высокий процент (16–20%) рецидивов ППИ ТБС [14, 41, 92, 179].

Метаанализ исследований показал, что частота рецидивов ППИ составляет 7,6% для одноэтапных ревизий и 8,8% – для двухэтапных ревизий инфицированных эндопротезов КС [193].

Алгоритм лечения, предложенный Т. Винклер с соавторами (2016), учитывает как остроту процесса, особенности возбудителя, так и цели лечения [19]. Хроническая ППИ предполагает удаление эндопротеза и двухэтапное ревизионное эндопротезирование.

При лечении ППИ ориентируются на внутривенное введение антибиотиков в стационаре, после выписки переходят на пероральный прием [19]. Современные схемы антибактериальной терапии с выбором комбинации антибиотиков, их дозировок и длительности предложили А. Trampuz и W. Zimmerli в 2008 году с последующими дополнениями [24, 63, 268].

В исследовании P. Wildeman с соавторами у пациентов с перенесенной ППИ функция ТБС была хуже, чем у пациентов группы без развития ППИ. Кроме того, пациенты с ППИ имели более низкие баллы при оценке качества жизни (КЖ) по опроснику SF-12, чем пациенты без ППИ. Данные этих авторов показывают, что количество последующих хирургических вмешательств на ТБС способствует ухудшению функции сустава. Возможное объяснение заключается в том, что негативный эффект повторного повреждения мягких тканей может быть более важным, чем ретенция компонентов протеза [275]. Таким образом, оценка функции при протезировании крупных суставов может быть одним из критериев эффективного лечения.

Еще одним из факторов, определяющих эффективность лечения ППИ, в последние годы является КЖ, однако количество исследований, в которых оценивается КЖ после ППИ, невелико [83, 240]. J.L. Cahill с соавторами (2008) обнаружили, что 12% пациентов с развитием ППИ оценили свое состояние здоровья как крайне низкое. Пациенты, у которых ППИ разрешилась или контролировалась, субъективно чувствовали себя лучше, но показатели КЖ были значительно ниже, чем у пациентов, не имевших в анамнезе ППИ после эндопротезирования [118]. Снижение КЖ при развитии ППИ подтверждается

исследованием N.R. Poulsen с соавторами (2018), в котором у пациентов с рецидивом ППИ был худший показатель КЖ в баллах, чем у пациентов с разрешением ППИ после двухэтапной ревизии [232].

В связи с недостаточной эффективностью лечения ППИ существует потребность в защите имплантата от возможной инфекции [106].

### **1.6. Покрытие имплантата как один из ключевых компонентов лечения перипротезной инфекции. Виды покрытий**

Несмотря на современные достижения в области профилактики и лечения ППИ, покрытия имплантированных компонентов эндопротезов играют ключевую роль в успехе артропластики. Инфекции, связанные с имплантатами, остаются одной из основных причин неудач с высокими экономическими и социальными затратами [242]. Предотвращение образования биопленок является главной задачей в профилактике рецидива ППИ [283].

Эволюция современной профилактики инфекций, связанных с биоматериалами, должна быть сосредоточена на подавлении бактериальной адгезии и образования биопленок [49, 50]. Надо отметить, что ППИ может развиваться на любой поверхности имплантата – металлической или полимерной [63].

Поверхность установленных имплантатов представляет собой идеальное место для бактериальной адгезии и образования зрелой биопленки [97, 101]. Таким образом, методы, предотвращающие прикрепление бактерий к этим материалам, являются очевидной превентивной стратегией. Самый распространенный метод предотвращения бактериальной адгезии – модификация поверхности. Необходимо изменить внешнюю поверхность имплантированного медицинского устройства или биоматериала либо напрямую, либо с помощью покрытия, чтобы создать барьер, предотвращающий адгезию бактерий [103].

Любая технология модификации покрытия имплантата должна быть безопасной, не должна угнетать остеоиндукцию, быть доступной для производства и применения в клинической практике [51, 52].

В последнее десятилетие изучается способность покрытия имплантата блокировать бактериальную адгезию, образование биопленки и повышать эффективность антимикробной терапии [48, 74, 115].

В соответствии с этими соображениями на международном консенсусном совещании по ППИ в 2013 г. были представлены рекомендации относительно необходимости разработки эффективных антибактериальных поверхностей, которые предотвращают бактериальную адгезию и колонизацию имплантатов и их распространение в окружающие ткани [121].

В настоящее время модифицированные поверхности имплантатов можно классифицировать по покрытию имплантата [242]:

- 1. Покрытие с пассивным антимикробным действием**
- 2. Покрытие с активным антимикробным действием**
  - 2.1. Неорганическое
    - 2.1.1. Металлическое (серебро, цинк, медь, диоксид титана)
    - 2.1.2. Неметаллическое (селен, хлор, графен)
  - 2.2. Органическое
    - 2.2.1. Покрытие с антибиотиками
    - 2.2.2. Антимикробные пептиды (цитокины, производные хитозана)
  - 2.3. Синтетическое (комбинированное антимикробное покрытие)
- 3. Интраоперационные антимикробные средства для местного применения**
  - 3.1. Небиodeградируемые
  - 3.2. Биodeградируемые.

Пассивное воздействие поверхности имплантата направлено на снижение бактериальной адгезии к имплантатам без высвобождения бактерицидных агентов в окружающие ткани. Такие характеристики поверхности имплантатов как шероховатость, химический состав поверхности, гидрофильность, потенциал и проводимость играют решающую роль в адгезии бактерий и последующем

образовании биопленок. Например, шероховатая поверхность увеличивает площадь для адгезии, размножения и образования биопленок бактерий [237], гидрофильные поверхности более склонны к образованию биопленки [188].

Примером подходящего покрытия для спейсера могут быть модифицированные поверхности диоксида титана. Ультрафиолетовое излучение увеличивает «спонтанную» смачиваемость диоксида титана, что, в свою очередь, может ингибировать бактериальную адгезию без ущерба для остеогенеза имплантатов из титанового сплава [132]. Также на антимикробные свойства диоксида титана влияет форма и размер его кристаллической структуры [147, 279].

Полимерные покрытия, такие как гидрофильная полиметакриловая кислота, полиэтиленоксид или полиэтиленгликоль, обеспечивают значительное подавление бактериальной адгезии [166, 184, 282].

Таким образом, существует несколько модификаций антиадгезивной поверхности, но лишь некоторые из них, вероятно, будут пригодны для клинического использования. Например, сильный антиадгезивный слой нельзя использовать для покрытия поверхностей имплантатов бесцементной фиксации при артропластике, так как он будет препятствовать остеоинтеграции имплантата, что приведет к расшатыванию компонентов эндопротеза и ранней ревизии [99, 113].

Поверхностная физико-химическая модификация имплантата должна быть относительно проста и экономична для достижения и промышленного внедрения. Активное воздействие поверхности имплантата происходит за счет предварительно введенных в его состав фармакологически активных бактерицидных агентов, таких как антибиотики, антисептики, ионы металлов или другие органические и неорганические вещества, которые активно высвобождаются из имплантата, чтобы уменьшить адгезию бактерий. Такие активные покрытия могут придать имплантату – исходно пассивному медицинскому устройству – качества лекарственного средства. В качестве элементов покрытия могут использоваться металлы (серебро, цинк, медь и т.д.), неметаллические элементы (йод, селен), органические вещества (антибиотики, противоионные пептиды и другие вещества) и их комбинации [88, 242, 262].

Такие покрытия исследуются на наличие патологической системной и местной реакции на имплантаты со стороны крови и тканей [88].

Антибактериальная активность металлических покрытий тесно связана с ионной или наноформой [198]. Самый широко распространенный металл, используемый в биомедицине – серебро. Его катионы негативно влияют на проницаемость мембран бактерий и их клеточный метаболизм. Серебро также способствует образованию активных форм кислорода, угнетающих активность бактерий [123, 242].

Серебро проявляет бактерицидную/антисептическую активность в очень низких концентрациях, что приводит к устойчивому и долговременному эффекту [94]. Другие металлы, в частности медь и цинк, также обладают антибактериальным действием в отношении широкого спектра видов бактерий [159], однако из-за потенциальных цитотоксических эффектов использование этих металлов для имплантатов остается серьезной проблемой [170, 229].

Ряд исследований направлен на изучение клинической применимости углеродных веществ, таких как графен или углеродные нанотрубки [208, 242]. Некоторые антисептические средства, например хлоргексидин, хлороксиленол или полигексаметиленбигуанид, также могут использоваться. Хлоргексидин может адсорбироваться на титановых поверхностях и выделяться постепенно в течение нескольких дней [119], за начальной высокой скоростью высвобождения следует более медленное и продолжительное действие [189].

Костный цемент на основе полиметилметакрилата (ПММА) – это биоматериал, который использовался в течение последних 50 лет для фиксации имплантатов при протезировании или в качестве наполнителя кости. В 1970 г. Н. W. Buchholz с соавторами популяризировали добавление антибиотиков в костный цемент из ПММА для местной антибиотикопрофилактики при цементной тотальной артропластике сустава [116].

ПММА представляет собой полимер, принадлежащий к категории акриловых смол, полученный при комнатной температуре из смеси мономера

(метилметакрилата, ММА) и полимера (предварительно полимеризованных частиц полиметилметакрилата) с наличием инициатора, активатора и стабилизатора [192].

Костный цемент на основе ПММА широко используется в ортопедии для фиксации компонентов эндопротеза к кости и в качестве временного спейсера для двухэтапной ревизии септически инфицированного сустава. Использование костного цемента с антибиотиками играет важную роль в профилактике и лечении ППИ [25, 209, 273].

Выбор антибиотика, способ его смешивания с цементом, время и способы высвобождения препарата в окружающие ткани имеют первостепенное значение при его использовании. Для адекватного эффекта антибиотик должен обладать некоторыми важными характеристиками: широкий антибактериальный спектр (включая грамположительные и грамотрицательные бактерии); низкий процент устойчивых видов микроорганизмов; растворимость в воде; отсутствие аллергических реакций; термостабильность. Антибиотики, которые наиболее часто смешивают с цементом, – гентамицин, тобрамицин, эритромицин, ванкомицин [98, 109, 114, 136, 168, 254, 267]. При этом сам ПММА – инертный материал, который не может стимулировать остеоинтеграцию и склонен к бактериальной адгезии.

Применение защиты имплантата из ПММА также не является оптимальным, поскольку может быть нарушена диффузия антибиотика [100], а высокая скорость эмиссии антибиотика из ПММА уменьшает сроки его эффективного воздействия [248]. Наряду с этим, по данным последних лет, при использовании антибиотиков в составе ПММА есть риск развития аллергии и вероятность развития антибиотикорезистентности [169, 248, 273, 274].

Биосовместимые гидрогели представляют собой возможное альтернативное решение вместо ПММА, поскольку также способны выделять препараты в окружающие ткани [218]. Применение во время операции быстро рассасывающегося гидрогелевого покрытия, в которое можно вводить антибактериальные препараты, обосновано тем, что бактериальная колонизация происходит в первые часы после оперативного вмешательства, и краткосрочная

системная профилактика ППИ при этом так же эффективна, как и долгосрочная [154, 204, 207].

Покрытие должно быть безопасным, не препятствовать остеоинтеграции (остеоиндукции), не вызывать антибиотикорезистентность, легко реализоваться в практике и быть доступным по стоимости. Современные исследования направлены на защиту имплантированных биоматериалов от бактериальной колонизации. Несмотря на весьма успешные достижения в доклинических исследованиях, все еще существует несоответствие между предлагаемыми стратегиями и их клиническим применением [148, 241].

Наиболее близкой к клиническому воплощению является разработка металлических материалов с антибактериальными функциями за счет сплавления таких материалов, как титан, кобальт, тантал, серебро [82, 181].

**Углеродные покрытия для изделий медицинского назначения.** Известно, что поверхностный износ может быть значительно снижен за счет соответствующих твердых и износостойких покрытий, таких как нитриды, карбиды и карбонитриды металлов, а также углеродные алмазоподобные покрытия (АПП). Впервые АПП были получены в 1990 г. методом ионно-стимулированной конденсации углеродных паров в вакууме. Поток углерода, испаренного термически или лазерной возгонкой, состоит преимущественно из линейных углеродных цепочек, длина которых возрастает по мере удаления потока от источника. При конденсации на поверхности цепочки сшиваются, образуя графитоподобный конденсат, и образуются пленки, состоящие из линейных углеродных цепочек, ориентированных нормально к поверхности и образующих упорядоченные ансамбли [4].

АПП характеризуются химической нейтральностью, повышенной устойчивостью к коррозии и усиленной износостойкостью. Пленки из алмазоподобного углерода представляют собой смесь  $sp^2$ - и  $sp^3$ -углеродных связей. С использованием АПП возможно создание биоинертного барьерного слоя на имплантатах. В этом случае покрытие практически исключает высвобождение продуктов коррозии в периимплантационную область [32, 161].

АПП существуют в нескольких различных формах углеродных материалов, которые обладают некоторыми уникальными свойствами алмаза. АПП могут быть аморфными, гибкими, твердыми, прочными и гладкими в зависимости от состава и метода обработки. АПП могут быть получены с помощью химического осаждения из паровой фазы с помощью плазмы, ионно-лучевого осаждения, распылительного осаждения и высокочастотного плазменного осаждения [108].

Механические свойства силиконовой резины, с линейно-цепочным углеродным покрытием (ЛУП), тестировались с удлинением на 300% и многообразными деформациями, при этом признаков разрушения выявлено не было [6]. При изучении длительно находящихся в человеческом организме (от 4 до 7 лет) ультратонких полимерных пластин, покрытых ЛУП, обнаружилось, что протезы, защищенные ЛУП, своих физических свойств не теряют [42]. Современные технологии изготовления АПП достаточно устойчивы, и сустав с таким покрытием может функционировать до 100 лет [167].

Биологическая совместимость углерода с sp<sup>1</sup>-гибридизацией атомов была предсказана R. Rouf и D. Williams еще в 1975 г. [18]. Уникальная структура ЛУП предполагает особые свойства адгезии, прочности и упругости [23]. Результаты исследований ЛУП на полиуретане показали уменьшение пористости поверхности, увеличение прочности, износостойкости и упругости. Покрытие не отслаивается при механическом воздействии и легко поддается легированию химическими элементами, что позволяет придать поверхности дополнительные физико-химические свойства [6, 53, 74].

Само изменение структуры поверхности с гладкой на поверхность с наличием наноструктурных выступов и углублений, а также повышение жесткости поверхности также негативно влияют на образование биопленки на поверхности имплантата [138, 227]. А легирование покрытия ионами серебра позволяет приобретать дополнительную антимикробную активность [165].

## **1.7. Применение покрытий с использованием серебра для лечения перипротезной инфекции**

Имеются данные как о первичном применении эндопротеза с серебряным покрытием, так и о нанесении покрытия на спейсер для лечения ППИ. Имплантированные медицинские устройства с серебряным покрытием или содержащие серебро доказали свою противомикробную эффективность в разных отраслях медицины: при лечении перитонита и менингоэнцефалита [72], туберкулеза [26]. Серебро как в виде иона, так и в составе соединений токсично для широкого спектра микроорганизмов [21].

Существуют несколько механизмов воздействия серебряного покрытия. Описано сильное бактерицидное действие наночастиц серебра в виде элементарных гидрозолей [57]. В эксперименте установлено, что наночастицы серебра аккумулируются в мембранах бактерий, приводят к их разрушению и гибели. Предполагается, что наночастицы серебра вырабатывают поверхностный заряд, и электростатические силы могут быть причиной взаимодействия наночастиц серебра с бактериями [21]. Еще одним механизмом является воздействие ионов серебра, имеющих самостоятельный бактерицидный эффект [122].

Результаты исследований показали, что длительная имплантация может привести к повреждению окружающих тканей, особенно нервов [190]. В исследовании М.А. Smolle с соавторами заболеваемость локальной аргией составила 8,7% у пациентов, с установленными мегапротезами с серебряным покрытием по онкологическим показаниям. Тем не менее, системных осложнений, связанных с высоким уровнем серебра, не наблюдалось. Можно сделать вывод, что имплантаты с серебряным покрытием представляют собой безопасное решение для мегапротезной реконструкции, но рекомендуется контролировать концентрацию серебра [255].

Авторы проведенных ранее исследований не сообщали о гепатотоксичности или нефротоксичности серебряного покрытия на основании анализов крови и

морфологических исследований [140, 211]. Надо отметить, как положительный факт, что в отличие от гентамицина, для технологий с применением серебра и йода риска развития лекарственной устойчивости не существует [93].

Клиническая эффективность и безопасность серебряного покрытия не одинакова для разных соединений и концентраций серебра. В исследовании *in vitro* оценивали высвобождение ионов серебра (I) из костного цемента, либо смешанного с частицами наносеребра (AgNP), с различными концентрациями сульфата серебра ( $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ ), либо из чистого металлического серебра. Результат показал, что добавление 1% наносеребра и 0,1% сульфата серебра к ПММА не позволяет высвободить ионы серебра в бактерицидной/противогрибковой концентрации [190]. Эти же исследования показали, что добавление 0,5% и 1% сульфата серебра ( $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ ) в ПММА обладает способностью высвободить ионы серебра в бактерицидной/противогрибковой концентрации [190]. Применение ПММА с ванкомицином и серебряным покрытием спейсера способно блокировать образование биопленки [7].

Исследования *in vitro* подтвердили, что серебро в костных заменителях сохраняет антибактериальную активность, уже продемонстрированную в материалах покрытий. Цитотоксичность в целом оказалась низкой и связана только с концентрациями серебра выше тех, которые достаточны для достижения антибактериальной активности.

Экспериментальное исследование G. Gosheger с соавторами на кроликах показало, что установка эндопротеза с серебряным покрытием значительно снижает риск ППИ при инфицировании *Staphylococcus aureus* (7% против 47%,  $p=0,016$ ), обеспечивает более низкие уровни С-реактивного белка и содержания нейтрофилов. Это же исследование показывает отсутствие явлений аргирии у животных [157].

М. Fiore с соавторами (2022) показали, что имеется небольшое количество исследований *in vivo*, которые подтверждают антибактериальную эффективность серебряносодержащих покрытий, хотя данных о фармакокинетике и профиле безопасности исследованных соединений недостаточно. Целый ряд исследований

с применением материалов, легированных серебром, находятся на ранних стадиях проведения, но предварительные результаты уже кажутся многообещающими [144].

Из опубликованных уже результатов надо отметить, что применение покрытия с серебром для лечения ППИ КС и ТБС показало меньшую частоту реинфекций — 40% против 57%, однако различия не были статистически значимыми [281].

При трехлетнем наблюдении предполагаемая частота повторного инфицирования эндопротезов с серебросодержащим покрытием была также ниже, чем в группе пациентов с эндопротезами без покрытия: 10,3% против 17,5%,  $p = 0,104$  [246].

В. Nussmann с соавторами (2013) сообщили о снижении повторных инфекций и более коротком времени госпитализации у 18 пациентов, которым был установлен эндопротез MUTARS с серебряным покрытием. Реинфекция была выявлена у одного из 18 пациентов (5,6%), и у 7 из 31 пациента (22,6%) в ретроспективной группе с аналогичными эндопротезами без серебряного покрытия ( $p=0,105$ ) [174].

В метаанализе М. Fiore с соавторами (2021) отмечается более низкая частота рецидивов ППИ у пациентов с серебряным покрытием эндопротеза, чем при использовании эндопротезов без покрытия – 13,7% против 29,2% ( $p=0,019$ ) [145]. Необходимо отметить большое количество наблюдений в проведенном метаанализе, что позволило получить более достоверные статистические результаты. Использованы титановые протезы с гидроксиапатитным покрытием (MUTARS) и со вшитыми в титановое покрытие ионами серебра (Agluna, PorAg).

Возможно, применение серебряного покрытия могло бы быть эффективным и при первичном эндопротезировании. Так, частота инфекций при первичном эндопротезировании с серебряным покрытием при эндопротезировании в онкологии составила 9,2% по сравнению с 11,2% ( $p>0,05$ ) при использовании имплантатов без серебряного покрытия [145]. Но серебряное покрытие для протезирования на данном этапе применяется только в онкологии, где крайне

высок риск ППИ, а перед врачом травматологом-ортопедом стоит задача лечения уже возникшей ППИ и недопущении ее рецидива.

Опубликовано сравнительное исследование, показывающее, что антибактериальная эффективность серебряного покрытия находится в прямой зависимости от способа получения материала на основе одних и тех же металлов, например, титана и серебра. Проведено сравнение сплава Ti6Al4V с экспериментальным слоем нитрида Ti-Ag, нанесенного методом физического осаждения из газовой фазы, с промышленным сплавом нитрида Ti-Ag. Оба сплава обладали выраженным бактерицидным эффектом, вместе с тем отмечено и подавление остеоиндуктивности [186].

Современный подход к изучаемой проблеме заключается в поиске новых пространственных конструкций. В исследовании Z. Yuan с соавторами (2018) наночастицы серебра были изготовлены на нанотрубках TiO<sub>2</sub> с помощью УФ облучения. Затем биоактивные многослойные пленки из паров хитозана и диальдегида альгината были нанесены на массивы нанотрубок TiO<sub>2</sub>, насыщенных серебром, с помощью метода послойной самосборки, который мог эффективно достичь впечатляющей антибактериальной способности и наделял субстраты благоприятной биосовместимостью. Движущей силой сборки многослойных пленок являются два источника: электростатическое взаимодействие и ковалентное взаимодействие шиффовых связей [280].

Более важно то, что, благодаря высвобождению ионов серебра, образцы пленок проявляют заметную антибактериальную активность в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Такой подход к модификации поверхности титановых подложек может обеспечить альтернативную стратегию одновременного достижения желаемого роста остеобластов и снижения бактериальной инфекции имплантатов при клиническом применении [280].

Большой биологической совместимостью обладают соединения ионов серебра с углеродными покрытиями. С. Gorzelanny с соавторами (2016) показали их высокую биосовместимость, наряду с бактерицидными эффектами [156]. К. Jastrzębski с соавторами (2021) показали, что АПП с включением серебра оказывает

бактерицидное действие, как и АПП с включениями меди, однако в отличие от последних демонстрируют совместимость с клеточными структурами, что проявляется сохранением пролиферации и жизнеспособности остеобластов [178].

Несмотря на довольно большое количество экспериментальных данных, клинических исследований по применению эндопротезов с покрытиями, содержащими серебро, они находятся на ранних стадиях, но предварительные результаты кажутся многообещающими [144].

### **1.8. Резюме**

Высокая частота осложнений, необходимость повторного оперативного вмешательства, снижение качества жизни обуславливают необходимость поиска новых, более совершенных методов лечения ППИ. Следовательно, проведение исследования с целью улучшения результатов оперативного лечения ППИ путем подбора спейсера с эффективным антимикробным покрытием актуально и обосновано.

Необходимо изучение антимикробной эффективности предлагаемого материала *in vitro*, оценка его безопасности в эксперименте до начала клинического применения и на конечном этапе, оценка клинической эффективности применения спейсеров с данным покрытием. Данные задачи решены в рамках настоящего исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика исследования

Открытое проспективное рандомизированное исследование основано на результатах обследования и оперативного лечения пациентов с ППИ тазобедренного и коленного суставов. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ №266 от 19.06.2003).

**Информированное согласие.** Пациенты дали информированное письменное согласие на применение индивидуального имплантата с двумерно-упорядоченным ЛУП, легированным серебром, и использование результатов лечения в научных целях.

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: развитие рецидива, болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функциональное состояние суставов по специализированным опросникам, качество жизни по опроснику EQ-5D, версия 5L.

Единица наблюдения – случай перипротезной инфекции, лечение рецидива ППИ рассматривался как новый случай лечения ППИ (5 пациентов из контрольной группы, у которых ранее был рецидив ППИ, так же были включены в основную группу).

Критерии включения: 1) подтвержденный случай ППИ по критериям Международной согласительной конференции по перипротезной инфекции 2013 г. [223]; 2) информированное согласие пациентов.

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

Исследование состоит из экспериментального и клинического разделов. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

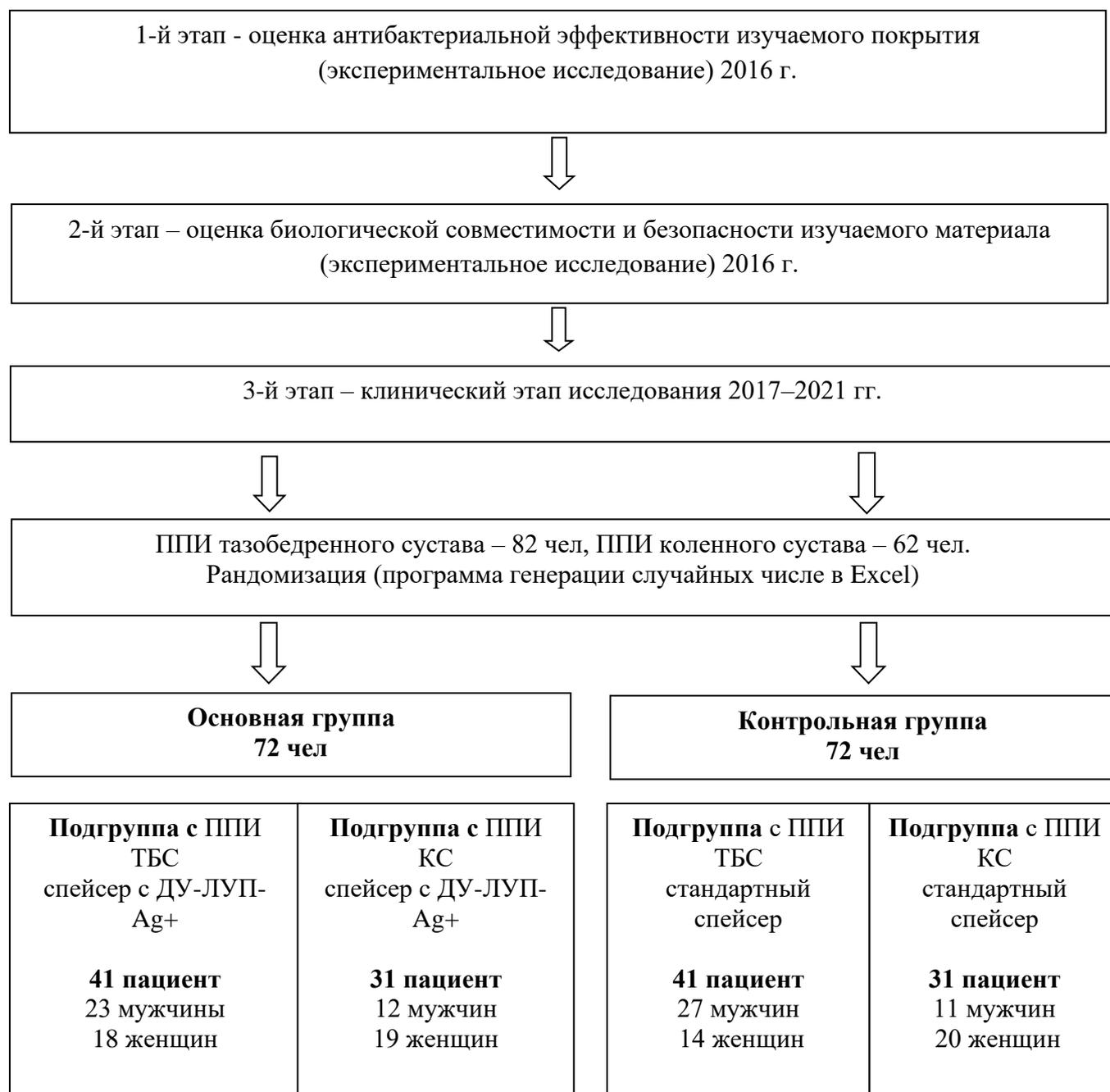


Рисунок 1. Дизайн исследования по лечению ППИ тазобедренного и коленного суставов

Оценку результатов лечения гнойно-воспалительного процесса проводили по международному многопрофильному соглашению Delphi [131]. 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, что соответствует краткосрочным результатам по международному многопрофильному соглашению Delphi.

## 2.2. Характеристика групп исследования

Половозрастной состав пациентов в основной и контрольной группах был сопоставим (Таблица 3).

**Таблица 3** – Половозрастной состав пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Мужчины, %	48,6%	52,8%	0,617
Женщины, %	51,4%	47,2%	0,617
Средний возраст, лет	63,5 {57,5–70,0}	62,0 {54,5–69,0}	0,500

У каждого из пациентов была ППИ только одного сустава. Среди пациентов с ППИ преобладали больные среднего и пожилого возраста (Таблица 4).

**Таблица 4** – Распределение пациентов с ППИ по возрасту

Пол	Молодой возраст (20-44 лет)	Средний возраст (45-59 лет)	Пожилой возраст (60-74 лет)	Старческий возраст (75-89 лет)	Всего
Группа ТБС					
Женский	5	12	10	5	32
Мужской	4	23	21	2	50
Всего в группе ТБС	9	35	31	7	82
Группа КС					
Женский	1	6	26	5	38
Мужской	0	3	19	2	24
Всего в группе КС	1	9	45	7	62
Всего в группе ТБС+КС	10	44	76	14	144

Среди пациентов с ППИ преобладали больные В1 и В2 стадий хронической ППИ (Таблица 5).

**Таблица 5** – Распределение пациентов по стадиям ППИ по классификации Т. Винклер с соавторами [19].

Пол	Стадия В1	Стадия В2	Стадия В3	Всего
ТБС				
Женский	5	21	6	32
Мужской	15	27	8	50
Всего ТБС	20	48	14	82
КС				
Женский	9	24	5	38
Мужской	8	11	5	24
Всего КС	17	35	10	62
Всего ТБС+КС	37	83	24	144

Структура дефектов вертлужной впадины и бедренной кости в группах существенно не различалась ( $p > 0,05$ ), значительные разрушения (типы IIIВ–IV) проксимального отдела бедренной кости и (IIIА–IIIВ) вертлужной впадины не встречались. Среди больных изученных групп преобладали дефекты бедра I–II типа и вертлужной впадины I–IIА типа (Таблица 6, Таблица 7).

**Таблица 6** – Типы дефектов вертлужной впадины по классификации W.G. Paprosky [219]

Группы	Типы дефектов вертлужной впадины					
	I	IIA	IIB	IIIC	IIIA	IIIB
<b>Контрольная</b>						
После I этапа	22	15	4	0	0	0
После II этапа	21	14	2	0	0	0
<b>Основная</b>						
После I этапа	19	16	5	1	0	0
После II этапа	19	16	4	1	0	0

**Таблица 7** – Типы дефектов бедренной кости по классификации W.G. Paprosky [219]

Группы	Типы дефектов бедренной кости				
	I	II	IIIA	IIIB	IV
<b>Контрольная</b>					
После I этапа	30	10	1	0	0
После II этапа	29	8	0	0	0
<b>Основная</b>					
После I этапа	30	9	2	0	0
После II этапа	29	10	1	0	0

Для оценки костных дефектов коленного сустава использовали классификацию AORI (Таблица 8, Таблица 9). Согласно полученным результатам, у пациентов с ППИ врачу чаще приходится сталкиваться с дефектами (тип F2a и F2b) как бедренной, так и (T2a и T2b) большеберцовой костей.

**Таблица 8** – Типы дефектов метаэпифиза бедренной кости по классификации AORI [137]

Группы	Типы дефектов метаэпифиза бедренной кости			
	F1	F2a	F2b	F3
<b>Контрольная</b>				
После I этапа	1	21	9	0
После II этапа	1	19	7	0
<b>Основная</b>				
После I этапа	0	20	11	0
После II этапа	0	18	12	0

**Таблица 9** – Типы дефектов метаэпифиза большеберцовой кости по классификации AORI [137]

Группы	Типы дефектов метаэпифиза большеберцовой кости			
	T1	T2a	T2b	T3
<b>Контрольная</b>				
После I этапа	2	18	11	0
После II этапа	1	13	13	0
<b>Основная</b>				
После I этапа	1	16	14	0
После II этапа	0	15	15	0

По стадиям болезни, возрастно-половой структуре и структуре костных дефектов основная и контрольная группы были полностью сопоставимы.

### 2.3. Методы обследования

**Клиническое обследование пациентов с ППИ.** При развитии болевого синдрома после эндопротезирования исключали инфекционный процесс в зоне операции [11, 44, 160]. Проводили клиническое обследование для выявления сопутствующей патологии и вероятных факторов риска развития ППИ.

Проведена оценка наиболее часто встречающейся соматической патологии в исследуемых группах. Пациенты, которым выполняли протезирование КС, были старше, чем пациенты с эндопротезированием ТБС ( $p < 0,001$ ), статистически значимо чаще у них наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет (Таблица 10).

**Таблица 10** – Наличие сопутствующей патологии у пациентов с ППИ коленного и тазобедренного суставов

Сопутствующая патология, %	КС (n=62)	ТБС (n=82)	P
АГ, %	83,9	63,4	0,009
ИБС, %	46,7	32,9	0,056
Ожирение, %	80,6	39,0	<0,001
Сахарный диабет, %	11,3	6,1	0,046
ХОБЛ, %	4,8	7,3	0,514

Основными жалобами пациентов были боль, ограничение движения и 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 ВАШ (Рисунок2) [79, 158].



Рисунок 2. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) выраженности болевого синдрома

Для оценки функции суставов использовали опросник EQ-5D, версия 5L [приложение 3, цит. по 1]. В первой части проводили интегральную оценку состояния здоровья по пяти разделам, где 0 – максимально плохое состояние, 5 – максимально хорошее. Вторая часть анкеты дает оценку качества жизни по ВАШ в виде 20-сантиметровой вертикальной градуированной линейки, на которой «0» обозначает максимально плохое, а «100» – максимально хорошее.

Версия EQ-5D-5L отличается от классической возможностью оценки каждого раздела состояния здоровья по 5-балльной шкале: от отсутствия проблемы (1 балл) до крайней ее выраженности (5 баллов). Результаты опросника могут быть представлены в различных видах: в виде профиля, описывающего состояние здоровья по пяти шкалам (например, 12321); индекса здоровья – от 0 до 1, состояния здоровья по ВАШ по 100-балльной шкале [1].

Показатели опросников после второго этапа заполнялись по результатам телефонного обзвона и очного обследования пациентов на этапе катамнеза.

Оценку функционального состояния эндопротезов проводили по шкале Харрис - Harris Hip Score (HHS) для тазобедренного сустава и по шкале KSS (Knee Society Score) для коленного сустава.

**Методы лабораторного исследования.** Проводили общеклинические лабораторные обследования всех пациентов до и после окончания лечения. Они включали общий анализ мочи, развернутый общий анализ крови, коагулограмму, биохимический анализ крови с определением основных показателей: аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), креатинина, мочевины, глюкозы, С-реактивного белка (СРБ). Особое внимание уделяли показателям СРБ и СОЭ как признакам возможной инфекции. Билирубин сыворотки крови определяли унифицированным методом Ендрассека – Гроффа. Активность АЛАТ и АсАТ определялась колориметрическим методом Райтмана – Френкеля.

При проведении коагулологического исследования определяли фибриноген, время фибринолиза, АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время, Д-димеры. Рассчитывали МНО и ПТИ. Определяли показатели бактериальной инфекции, такие как пресепсин, прокальцитонин. Исследовали аспират суставной жидкости.

Аспират суставной жидкости (получен у 132 пациентов из 144), раневое отделяемое и операционный материал направляли на микробиологическое исследование. В рамках интраоперационной диагностики ППИ активно использовали соникацию (ультразвуковая обработка удаленных компонентов эндопротеза) с последующим микробиологическим исследованием полученной жидкости. Это позволяет повысить точность диагностики ППИ за счет разрушения биопленок под действием ультразвуковых волн и дисперсии микроорганизмов в соникационной жидкости; установить диагноз в ситуациях, ранее трактовавшихся как асептическое расшатывание [19, 45, 70].

Были использованы критерии диагностики ППИ (Таблица 11):

**Таблица 11** – Диагностические критерии перипротезной инфекции [162]

Основные критерии, хотя бы один из следующих:			Решение	
Два положительных посева одного и того же организма с использованием стандартных методов культивирования			Инфицирование	
Наличие свища, сообщающегося с полостью сустава или визуализация эндопротеза				
Второстепенные критерии				
Критерии	Диагностический порог		балл	Решение
	Острая инфекция	Хроническая инфекция		
Повышенный СРБ (мг/л) Или Д-димер	100 ?	10 860	2	Суммарный предоперационный и послеоперационный балл ≥ 6 – инфицирование 3-5 – неуверительно < нет инфицирования
Повышенное СОЭ (мм/ч)	Не информативно	30	1	
Лейкоциты синовиальной жидкости (кл/мл) или Лейкоцитарная эстераза или Положительный альфа-дефензин	10 000	3 000	3	
Процент нейтрофилов синовиальной жидкости (%)	90	70	2	
Один положительный посев			2	
Положительная гистология			3	
Гной в операционном материале			3	

**Методы инструментального исследования пациентов с ППИ.** Всем пациентам до и после операции 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 остеолиты вокруг конструкций эндопротеза.

Для уточнения расшатывания компонентов эндопротеза, пациентам проводилась КТ. Данное исследование позволяет выбрать спейсер и спланировать объем оперативного вмешательства [35].

При свищевых формах хронической ППИ проводилась фистулография, позволяющая уточнить особенности свищевых ходов и их связь с костной деструкцией.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) у больных с ППИ выполняли в качестве дополнительного метода для определения размера и расположения гнойных затеков в мягких тканях.

## **2.4. Предоперационная подготовка и методы оперативного лечения, применяемые в исследовании**

**Оперативное лечение ППИ.** Во время первого этапа хирургического лечения санировали гнойный очаг, удаляли эндопротез, костный цемент и измененные ткани, производили промывание операционной раны растворами антисептиков.

Удаленные компоненты эндопротеза, а также образцы тканевых биоптатов, взятые из 3–5 точек, мазок внутрисуставной жидкости отправляли на микробиологическое исследование с целью определения микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам. Для выделения микроорганизмов компоненты эндопротезов подвергали ультразвуковой обработке в УЗ-машине BRANSON 8510 (США) в течение 5 мин. при частоте  $40 \pm 2$  кГц и мощности  $0,22 \pm 0,04$  Вт/см<sup>2</sup> с дальнейшим посевом полученных смывов [48].

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) [48, 67]. В качестве временных saniрующих конструкций использовали артикулирующие

антимикробные спейсеры, которые, демонстрируют высокую эффективность купирования инфекции: 87,0-94,2% [85].

Преимущество артикулирующих конструкций заключается в сохранении функции сегмента, что позволит избежать послеоперационных контрактур, сохранить тонус разгибательного аппарата, снизить травматичность второго этапа оперативного вмешательства за счет сохранения эластичности мягких тканей; позволит пациенту не снижать качество жизни между этапами хирургического лечения [46, 163]. В дальнейшем проводилось антибактериальное лечение в соответствии с рекомендациями, опубликованными W. Zimmerli с соавторами [284].

Пациенты получали в стационаре внутривенную антибиотикотерапию на основании микробиологического пейзажа не менее 1 недели с переводом на пероральные заменители еще 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.

## **2.5. Послеоперационное ведение пациентов**

В послеоперационном периоде продолжали введение антибиотиков. У больных без выделения возбудителя проводили эмпирическую антибактериальную терапию до получения результатов микробиологического исследования.

В качестве эмпирической терапии применяли ванкомицин (1 г 2 раза в сутки внутривенно капельно) в сочетании с цефоперазоном+сульбактамом (2 г 2 раза в сутки внутривенно капельно). После выписки из стационара пациенты продолжали прием пероральных антибиотиков в течение 6–8 недель с момента операции.

Через 2 недели после прекращения антибактериальной терапии проводили обследование пациентов. При отсутствии роста микрофлоры, удовлетворительных показателях общего анализа крови (СОЭ, СРБ) и показателях пунктата пациенты направлялись на второй этап лечения.

После каждого этапа лечения у пациентов оценивали болевой синдром и функцию сустава. Оценивали качество жизни по опроснику EQ-5D-5L через 2 года после проведения второго этапа. Эффективность лечения определялась отсутствием рецидива ППИ в течение двух лет.

Потребность в реабилитационном лечении после первого этапа при ППИ ТБС была сопоставима: 73,2% (30/41) пациентов основной группы и 68,3% (28/41) пациентов контрольной группы, различия не имели статистической значимости. Потребность в реабилитационном лечении после первого этапа при ППИ КС была сопоставима: 54,8% (17/31) пациентов основной группы и 61,3% (19/31) пациентов контрольной группы.

## **2.6. Технология формирования углеродных покрытий**

Покрyтия сформированы методом ионно-стимулированной конденсации углерода в Центре коллективного пользования Чувашской Республики в области нанотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». Была получена пленочная модель  $sp^1$  – гибридизации углерода (Рисунок 3).

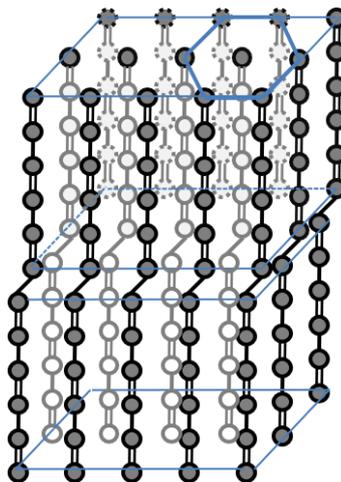


Рисунок 3. Модель атомной структуры  $sp^1$  – гибридизации углеродной пленки.

Структура пленок – многослойная. Каждый слой состоит из цепочек ЛУП в  $sp^1$ -гибридизации, ориентированных нормально к поверхности слоя и упакованных в гексагональную решетку. Пленка состоит из идентичных цепочек углерода с зигзагами, случайно ориентированных по отношению к оси цепочек под углом  $A$ . 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.

Свойства АПП зависят от условий получения. Поэтому опубликованные результаты научных исследований АПП разных авторов иногда нельзя сравнивать напрямую.

В нашем исследовании в качестве материала подложек для нанесения углеродных покрытий были использованы: 1) пластины размером  $50 \times 50 \times 0,5$  мм из титана марки VT6 (для определения поверхностной бактерицидной активности); 2) пластины размером  $12,5 \times 50 \times 0,5$  мм из титана марки VT6 (для изучения формирования микробных биопленок).

Процесс осаждения покрытий выполнен в вакуумной установке «УРМ.3.279.070 Алмаз», модернизированной для получения наноструктур ЛУП. Схема метода представлена ниже (Рисунок 4).

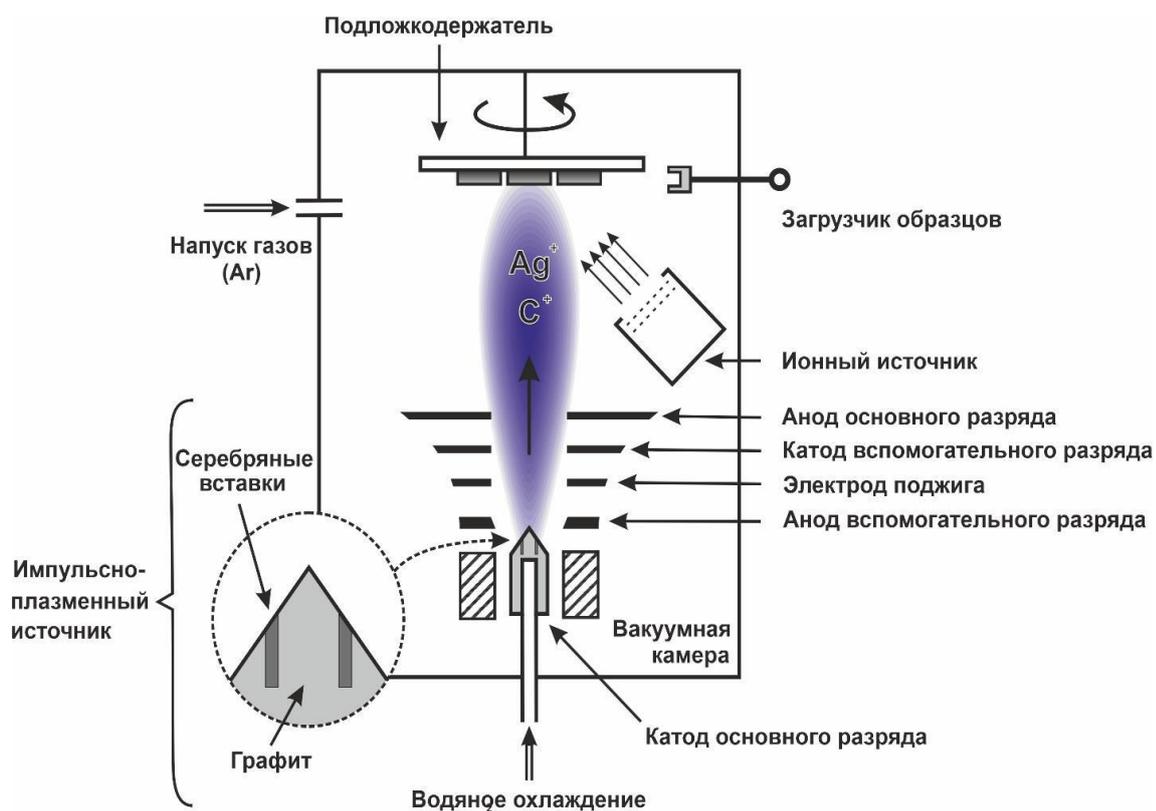


Рисунок 4. Схема метода получения углеродных пленок

Пленки углерода формировались вакуумной конденсацией потока углерода в условиях, когда подложка и растущая на ней пленка облучались ионами инертного газа (аргона) [4]. На подложку поступал поток углерода, полученный термическим испарением и/или ионным распылением [74].

Синтез пленки двумерно упорядоченного ЛУП (ДУ-ЛУП) производился с одновременным ионно-плазменным испарением серебра в том же импульсном катодном разряде. Легирование пленок ДУ-ЛУП азотом осуществлялось подачей азота и аргона в вакуумную камеру [74]. Данное покрытие отличается высокой механической износостойкостью.

**Вкладыш ортопедического имплантата.** Для полиэтиленовых компонентов спейсера был разработан вкладыш ортопедического имплантата со специальным покрытием. Он выполнен из полиэтиленового материала с поперечно сшитой в наружном слое материала поверхностью, которая выполнена путем бомбардировки предварительно очищенной поверхности ионами инертного газа в течение 5 мин. при облучении ее ионами аргона с энергией 500–2000 эВ и при

ускоряющем напряжении 0,5–2 кВ с биосовместимым бактерицидным слоем материала покрытия на этой поверхности. Материал покрытия представляет собой двумерно-упорядоченный линейно-цепочечный углерод Sp1 с атомами серебра, осажденными на шитую поверхность наружного слоя полиэтиленового материала.

Процесс осуществляется импульсным дуговым разрядом между катодом из графита с установленными в нем серебряными вставками, образующими на рабочей поверхности графитового катода серебряные включения, и анодом с частотой следования импульсов разряда 1-5 Гц и с длительностью импульса 200-600 мкс с образованием потока кластеров углеродной плазмы в виде компенсированных бестоковых форсгустков плазмы плотностью  $5 \cdot 10^{12}$ -  $1 \cdot 10^{13} \text{ см}^{-3}$  и включенных в этот поток атомов серебра, при стимуляции углеродной плазмы инертным газом в виде потока ионов с энергией 150-2000 эВ, направленного перпендикулярно образованному потоку кластеров углеродной плазмы и атомов серебра в вакууме при давлении  $1 \cdot 10^{-2}$ -  $1 \cdot 10^{-4}$  Па.

После сшивки и роста ЛУП на спектрах появляется широкая полоса в области 1450–1700 см, характерная для sp<sup>2</sup>-связей в углероде и для ЛУП. После облучения и до нанесения ЛУП происходит в том числе аморфизация поверхности полиэтиленового образца. Структура полиэтилена дальше модифицированного поверхностного слоя не меняется. Сшивка поверхностного слоя позволяет увеличить прочность материала, также она необходима для увеличения качества нанесения углеродного серебросодержащего материала.

## **2.7. Оценка антибактериальной активности разных типов углеродных покрытий**

Для микробиологического исследования использовали двухслойный агаровый метод [74, 236].

Контрольные и опытные образцы (титановые пластины 50×50×0,5 мм) с покрытиями ДУ-ЛУП, ДУ-ЛУП-N<sup>+</sup>, ДУ-ЛУП-Ag<sup>+</sup>) выдерживали в

дистиллированной воде 15 мин. при комнатной температуре, промывали и стерилизовали воздушным методом 160°C в течение 60 мин.

После остывания до комнатной температуры образцы стерильным пинцетом перемещали на поверхность агара Мюллера – Хинтона (Mueller Hinton II Agar, BD BBL, США) в 90-мм полистироловых чашках Петри. Расплавленный и остуженный до 45°C агар Мюллера – Хинтона в объеме 8,3 мл, 14,6 мл и 27,6 мл заливали на поверхность пластины (Рисунок 5). Высота слоя агара составила 1, 2 и 4 мм. Чашки выдерживали до полного застывания, затем в течение 15 мин. подсушивали в термостате.

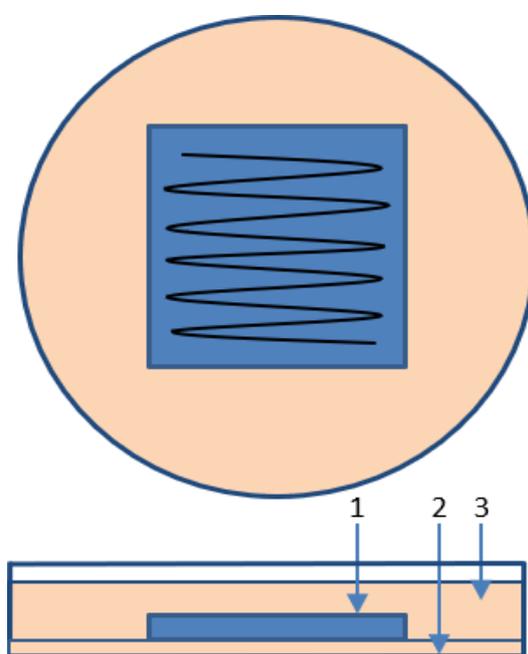


Рисунок 5 – Оценка антибактериальной активности покрытий двухслойным агаровым методом: 1 – титановый образец (пластина 50×50×0,5 мм); 2 – 1-й слой питательной среды; 3 – 2-й слой питательной среды

В качестве тест-культуры использовали штамм *P. aeruginosa* ATCC 27853 из Американской коллекции типовых культур из суточной культуры, выращенной на питательном агаре (Nutrient Agar, M001, HiMedia, Индия). Чашки инокулировали бактериальной суспензией (0,5 МакФарланд) с помощью хлопковых тампонов и инкубировали 18 часов при температуре 35°C.

Оценивали наличие и характер роста микроорганизмов на пластинах с покрытиями различного состава [74].

## 2.8. Оценка поверхностной бактерицидной активности разных типов углеродных покрытий

Изучение бактерицидной активности проводили в соответствии со стандартом JIS Z 2801: 2000 [182]. Готовили серии образцов, каждая серия включала по 3 образца (титановые пластины 50x50x0,5 мм с углеродными покрытиями различного состава).

**Подготовка образцов.** Образцы с покрытиями ДУ-ЛУП, ДУ-ЛУП-N+, ДУ-ЛУП-Ag+ выдерживали в дистиллированной воде 15 мин. при комнатной температуре для удаления быстро растворимых веществ, затем высушивали, помещали в стеклянные чашки Петри и стерилизовали в воздушном стерилизаторе 160°C в течение 60 мин.

**Подготовка тест-культур.** В качестве тест-культур использовались микроорганизмы из Американской коллекции типовых культур (АТСС):

- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923;
- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

В исследование включен экстремально-антибиотикорезистентный изолят *Pseudomonas aeruginosa* P-142. Данный возбудитель характеризуется устойчивостью к большинству антибиотиков и способностью к интенсивному формированию биопленок.

Из суточных культур микроорганизмов, выращенных на питательном агаре (Nutrient Agar, M001, HiMedia, Индия), готовили суспензию в стерильном ИХН, оптическая плотность 0,5 МакФарланд, концентрация микробных клеток  $\sim 10^8$  мл<sup>-1</sup>. Готовили рабочие разведения тест-культур в разведенном 1:500 питательном бульоне с концентрацией  $2,5 \times 10^5$  клеток/мл по схеме: 50 мл стерильной дистиллированной воды; 100 мкл питательного бульона (Nutrient Broth, M002, HiMedia, Индия); 125 мкл бактериальной суспензии с оптической плотностью 0,5 МакФарланд.

**Инокуляция образцов и инкубация.** Наносили культуру на образцы (в центр каждой пластины, размещенной в 90-мм стеклянной чашке Петри) 400 мкл рабочего разведения тест-культуры. Поверх суспензии стерильным пинцетом накладывали полиэтиленовую пленку (40x40 мм), предварительно стерилизованную этиленоксидным методом. Закрытые чашки переносили во влажную камеру и инкубировали в термостате при 35°C в течение 24 ч.

**Количественный учет результатов.** В стеклянные пробирки с 5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия переносили 50 мкл суспензии, взятой с поверхности пластины. Содержимое пробирок перемешивали на вортексе. С помощью стерильной пипетки и шпателя делали высев 100 мкл содержимого флаконов на чашки с агаром Мюллера – Хинтона. Посевы инкубировали в термостате при температуре 35°C в течение 24 ч., после чего подсчитывали количество колоний, выросших на чашках (Рисунок 6).

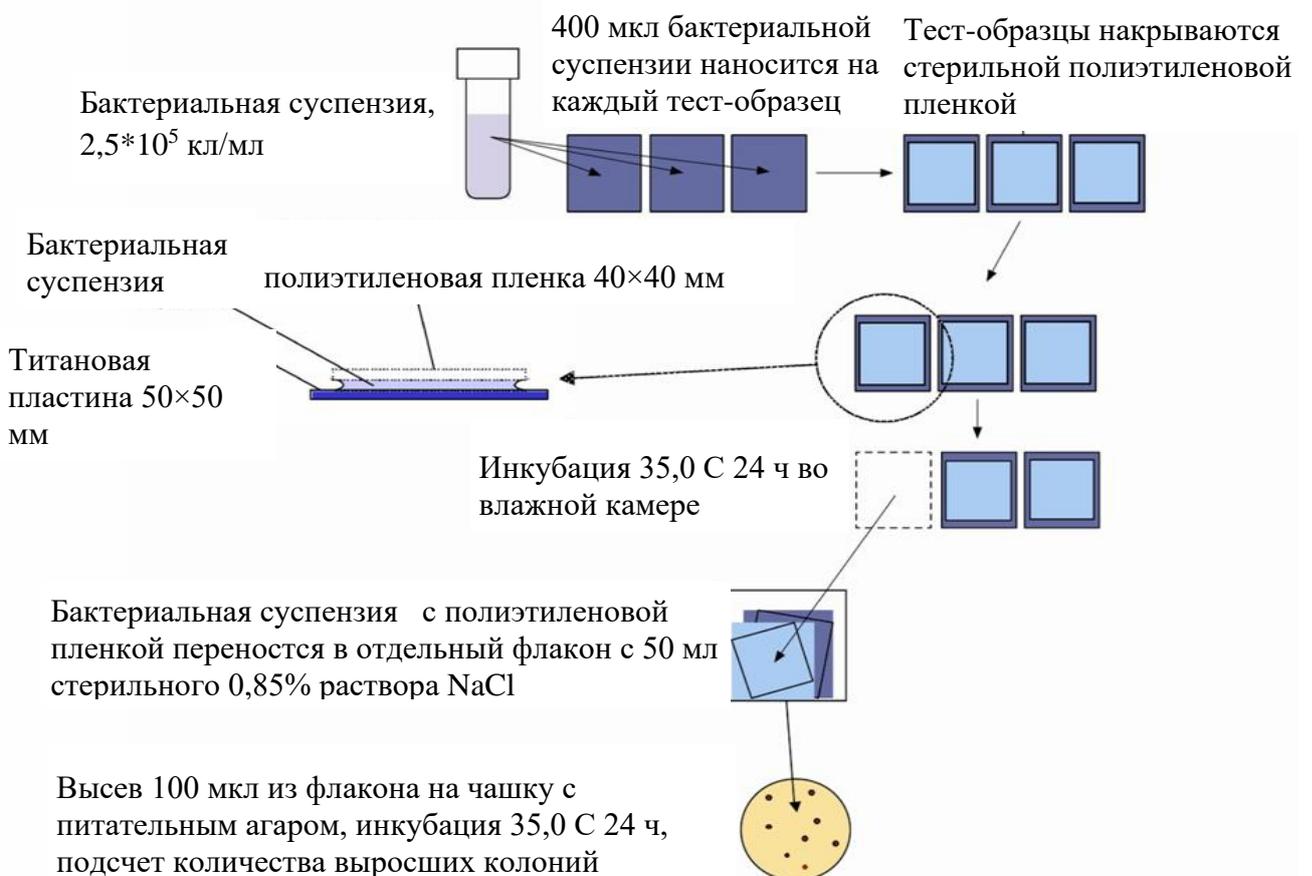


Рисунок 6. Оценка поверхностной бактерицидной активности углеродных покрытий

### Изучение формирования микробных биопленок на поверхности ЛУП.

Использованы множественно-антибиотикорезистентные и экстремально-антибиотикорезистентные клинические изоляты микроорганизмов с высокой способностью к биопленкообразованию из коллекции НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета (Таблица 12).

**Таблица 12** – Клинические изоляты микроорганизмов с высокой пленкообразующей активностью

Изолят	<i>S. aureus</i> 43431	<i>S. aureus</i> 43520	<i>P. aeruginosa</i> P-142
Характеристика	MRSA; устойчивость к оксациллину, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тетрациклину, рифампицину	MRSA; устойчивость к оксациллину, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину	Продуцент МБЛ VIM; устойчивость к пиперациллину, пиперациллин/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, дорипенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, нетилмицину, амикацину, фосфомицину
Источник выделения	Раневое отделяемое (инфекция костей), Санкт-Петербург, 2015	раневое отделяемое (инфекция костей), Санкт-Петербург, 2015	раневое отделяемое (посттравматический остеомиелит), Минск, 2014

Опытные и контрольные образцы (титановые пластины 12,5×50×0,5 мм) помещали в стеклянные центрифужные пробирки и выполняли воздушную стерилизацию при температуре 160° в течение 60 мин. Готовили суспензии тест-культур в стерильном ИХН (оптическая плотность 0,5 МакФарланд, контроль денситометром). В пробирки с образцами вносили по 10 мл триптон-соевого

бульона (Tryptic Soy Broth, BD BBL, США) и добавляли 50 мкл суспензии тест-культуры (расчетная стартовая концентрация микробных клеток в среде  $5 \times 10^5$  мл<sup>-1</sup>). Исследование выполняли в трех повторах. Дополнительно серия из трех образцов каждого типа исследовалась как «контроль стерильности» (тест-культуры в пробирки с образцами и питательной средой не вносились).

Пробирки с образцами инкубировались на шейкере-инкубаторе в течение 24 ч. при температуре 35°C с интенсивностью встряхивания 100 об/мин.

После инкубации окрашивали титановые образцы водным раствором кристаллического фиолетового. Для этого титановые пластины пинцетом извлекали из пробирок, однократно промывали дистиллированной водой, помещали в чистые центрифужные пробирки, подсушивали в термостате 30 мин. при 35°C, вносили 10 мл 0,1% водного раствора кристаллического фиолетового, инкубировали в термостате 30 мин. при 35°C, повторно отмывали дистиллированной водой и высушивали. После окрашивания титановые пластины микроскопировали в отраженном свете в световом микроскопе при 100-кратном увеличении, оценивали наличие биопленки и ее морфологию.

Для оценки интенсивности образования биопленки окрашенные образцы помещали в пробирки с 10 мл 96% этанола и выполняли спиртовую экстракцию кристаллического фиолетового, сорбированного биопленкой в течение 24 ч. при температуре 44°C. Полученные в результате экстракции окрашенные спиртовые растворы и стандартные спиртовые растворы кристаллического фиолетового с концентрациями 0 - 1 - 10-25 мкг/мл вносили по 200 мкл в лунки плоскодонного 96-луночного планшета (Sarstedt, Германия), измерение концентрации кристаллического фиолетового проводили на многофункциональном микропланшетном ридере Infinite M200 (TECAN, Швейцария) с длиной волны 540 нм [74].

Считали, что биомасса сформированной на поверхности образцов биопленки прямо пропорциональна концентрации кристаллического фиолетового в

отмывочном растворе. Массу биопленки представляли как массу красителя, поглощенного биопленкой при окрашивании, и рассчитывали по формуле

$$m = \frac{V(C_1 + C_2 + C_3 - F_1 - F_2 - F_3)}{3},$$

где  $m$  — масса кристаллического фиолетового, поглощенного биопленкой, мкг;  $V$  — объем отмывочного раствора для одного образца, мл;  $C_1$ ,  $C_2$  и  $C_3$  — концентрации красителя в отмывочных растворах серии опытных образцов, мкг/мл;  $F_1$ ,  $F_2$  и  $F_3$  — концентрации красителя в отмывочных растворах серии контрольных образцов, мкг/мл.

Уровень антимикробной активности (АА) рассчитывали по формуле:

$AA = \ln \left( \frac{Nk}{No} \right)$ , где АА – антимикробная активность,  $Nk$  – среднее количество микробных клеток в серии контрольных образцов,  $No$  – среднее количество микробных клеток в серии опытных образцов

Индекс бактерицидности (ИБ) – рассчитывали по формуле:  $ИБ = \frac{Nk - No}{Nk} * 100 \%$ , где ИБ – индекс бактерицидности,  $Nk$  – среднее количество микробных клеток в серии контрольных образцов,  $No$  – среднее количество микробных клеток в серии опытных образцов.

## **2.9. Изучение биологической совместимости покрытий в отношении культур клеток**

Использовали эпителиальные клетки человека линии HaCAT (кератиноциты). Замороженные при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  образцы клеток переносили в стакан с водой с температурой  $37^{\circ}\text{C}$ . После оттаивания пробирку обрабатывали спиртом, содержимое переносили в стерильные полипропиленовые пробирки (15 мл), содержащие 10 мл полной инкубационной среды (DMEM/F-12, 11039 GIBCO; 100 Ед/мл пенициллин; 100 мкг/мл стрептомицин; 0,25 мкг/мл амфотерицин В; 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, HiCloneInc). После 5 мин. центрифугирования ( $4^{\circ}\text{C}$ , 200 г) клеточный осадок ресуспендировали в 5 мл полной

инкубационной среды и использовали для посева. Концентрацию клеток определяли в камере Горяева.

Первичную культуру фибробластов кожи выделяли из спинных участков кожи крыс линии Wistar методом первичных эксплантов. Затем культивировали клетки в течение 5–7 пассажей, пассаж проводился при достижении 70% конfluence, коэффициент разведения при пассаже 1:5. Режим культивирования: среда полная инкубационная (DMEM/F-12, 11039 GIBCO; 100 Ед/мл пенициллин; 100 мкг/мл стрептомицин; 0,25 мкг/мл амфотерицин В; 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, HiCloneInc), 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в атмосфере и 90% относительной влажности воздуха. Для изучения цитотоксических свойств покрытия клетки при достижении 70% конfluence снимали с поверхности культивационного флакона T-75 фосфатно-солевым буфером (содержащим 0,05% трипсина и 0,5 мМ ЭДТА) и вносили по 3 мл клеточной суспензии (350 тысяч клеток) с полной инкубационной средой в ячейки 6-луночных полистироловых планшетов (Tissue culture Plate 6-Well Flat Bottom Cell+, Sarstedt, Германия) с синтезированным на поверхности ДУ-ЛУП-N+и ДУ-ЛУП-Ag+. Контролем служил аналогичный планшет без покрытия.

Для каждого типа покрытий инокулировали по 3 лунки. Планшеты с покрытиями перед проведением исследований дополнительно стерилизовались этиленоксидным методом. Через 24 ч. инкубации (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) оценивали морфологию клеток и структуру монослоя с использованием инвертированного микроскопа Leica DM IL (Leica Microsystems, Германия) при увеличении ×150.

## **2.10. Методы статистического анализа**

Обработка данных выполнена на компьютере с использованием программ Excel 2010 и Statistica for Windows 10.0 («StatSoft», США) [16, 87]. Оценку нормальности распределения проводили методом Шапиро – Уилка. Для представления 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 ( $\chi^2$ ), при сумме чисел менее 30 в таблице 2 на 2 анализ проводился по точному методу Фишера (тмф) [65]. Данные считали достоверными при вероятности ошибки (p) менее 0,05 [33]. Статистическую значимость динамических различий количественных данных рассчитывали по критерию Вилкоксона. Статистический анализ проводили по рекомендациям Stanton A. Glantz [22].

Применен ROC-анализ для определения количественных показателей, связанных с повышенным риском рецидива (программа MedCalc 19.0), с целью получения точек отсечения (cut – off) с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности.

## ГЛАВА 3

### Антибактериальная активность и биосовместимость изучаемого покрытия (экспериментальное исследование)

Данная часть исследования проведена по инициативе ФГБУ ФЦТОЭ (г.Чебоксары) в 2016-2017 годах. Отдельные разделы непосредственно выполнены в научных центрах Белоруссии и России [74].

#### 3.1. Антибактериальная активность углеродных покрытий

Двуслойный агаровый метод предназначен для выявления антибактериального воздействия за счет диффузии компонентов покрытия в питательную среду. Для антибактериальных компонентов с известными значениями минимально подавляющей концентрации (МПК) для контрольных штаммов косвенно можно оценивать интенсивность высвобождения из покрытия в среду.

Значения минимально МПК катионов серебра и наночастиц серебра для контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 составляет, по данным исследователей, от 3 до 8 мкг/мл [89, 134].

Выявлена антибактериальная активность только для покрытия ДУ-ЛУП-Ag+ и только в случае нанесения минимального по толщине слоя питательной среды 1 мм. 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.

С учетом известных значений МПК можно предположить, что интенсивность высвобождения активных форм серебра с поверхности покрытия ДУ-ЛУП-Ag+ составляет 0,6–1,6 мкг/см<sup>2</sup> в сутки (Таблица 13).

**Таблица 13** – 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 на поверхности питательной среды	Сплошной рост	Сплошной рост

Также можно прогнозировать как отсутствие антибактериального эффекта на удалении более 1 мм от поверхности покрытия, так и отсутствие токсических эффектов на ткани на данном расстоянии.

### 3.2. Поверхностная бактерицидная активность углеродных покрытий

Представлены результаты определения поверхностной бактерицидной активности на микробных культурах *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212, и *P. aeruginosa* P-142 (Рисунок 7, Рисунок 8).

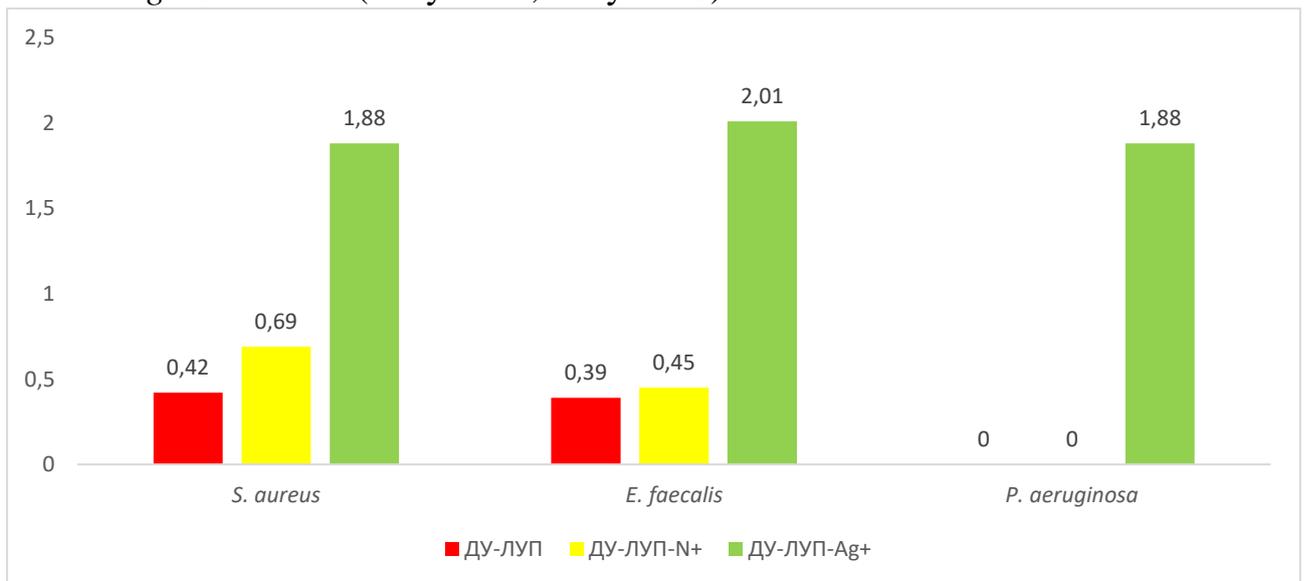


Рисунок 7. Уровень антимикробной активности изучаемых покрытий на разных культурах

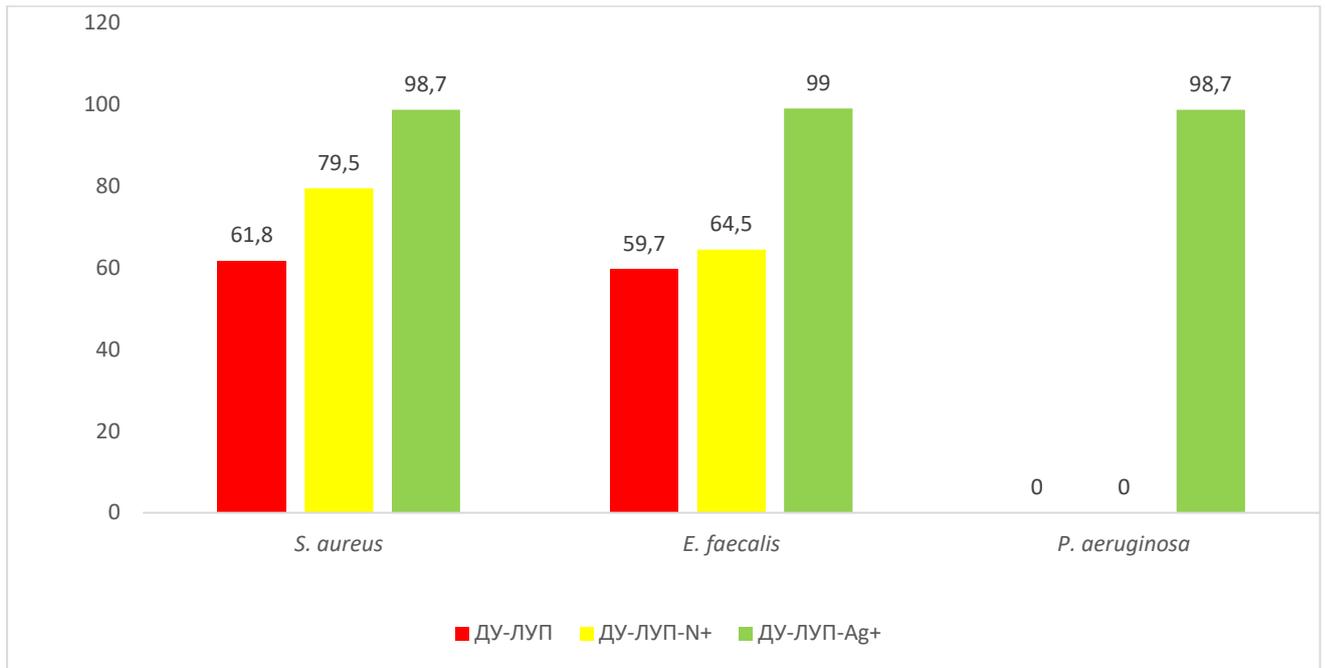


Рисунок 8. Индекс бактерицидности (%) изучаемых покрытий на разных культурах

Покрытие ДУ-ЛУП и ДУ-ЛУП-N+ обладали умеренной поверхностной бактерицидной активностью в отношении контрольных штаммов *S. aureus* ATCC 25923 и *E. faecalis* ATCC 29212 (индексы бактерицидности 59,7–79,5%).

Покрытие ДУ-ЛУП-Ag+ обладало выраженной поверхностной бактерицидной активностью в отношении всех включенных в исследование микроорганизмов (индексы бактерицидности 98,7–99,0%) (Рисунок 9, Рисунок 10, Рисунок 11).

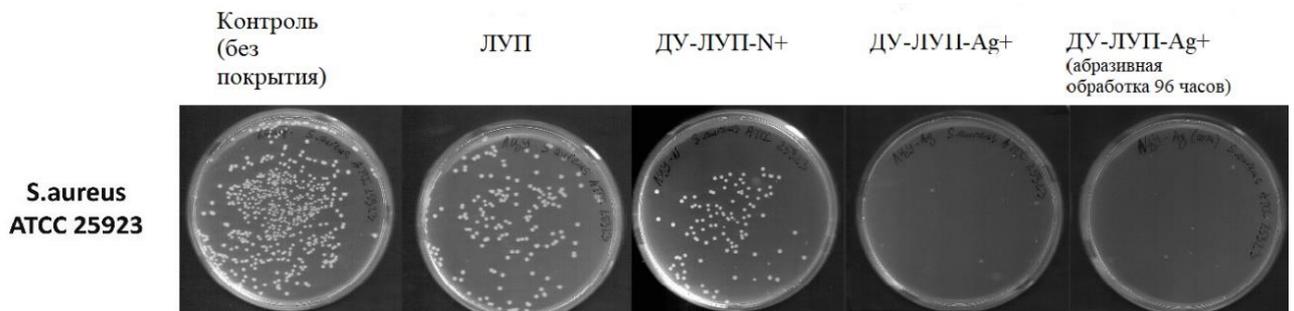


Рисунок 9. Внешний вид изучения поверхностной бактерицидной активности углеродных покрытий на основе ДУ – ЛУП в отношении контрольных штаммов *S. aureus* ATCC 25923 (JIS Z 2801: 2000)

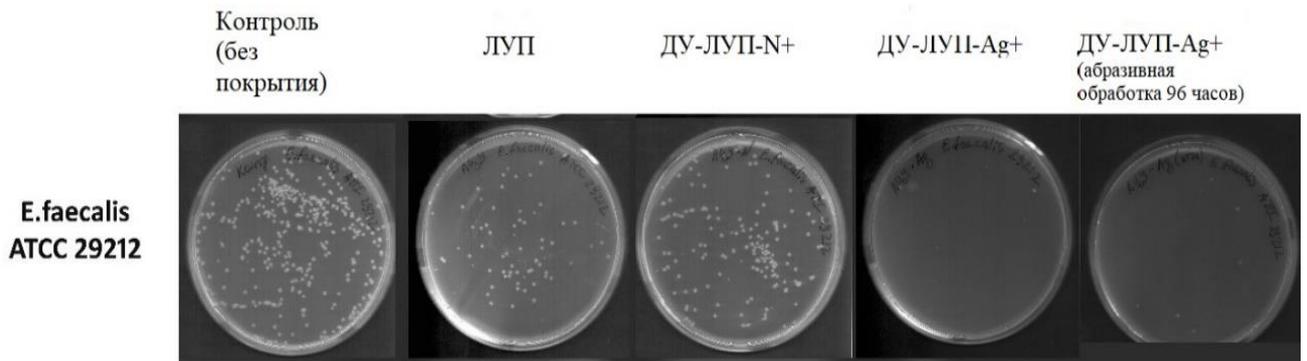


Рисунок 10. Внешний вид изучения поверхностной бактерицидной активности углеродных покрытий на основе ДУ – ЛУП в отношении контрольных штаммов *E. faecalis* ATCC 29212 (JIS Z 2801: 2000)

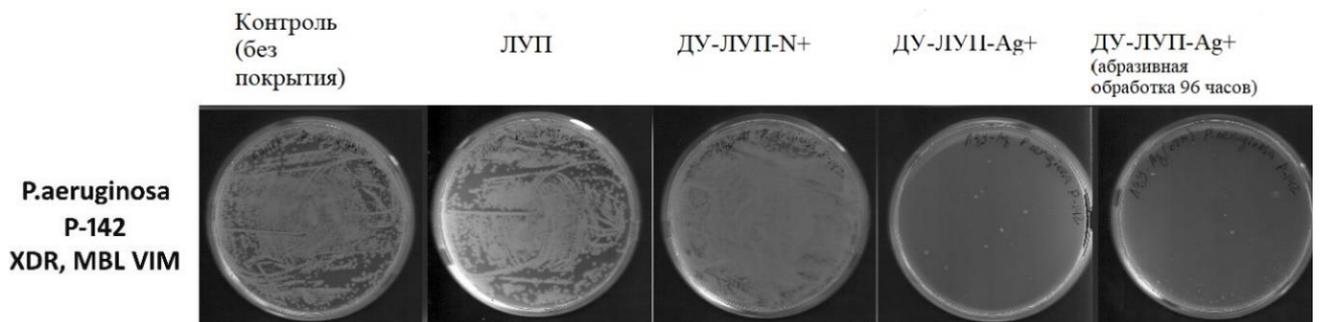


Рисунок 11. Внешний вид изучения поверхностной бактерицидной активности углеродных покрытий на основе ДУ – ЛУП в отношении контрольных штаммов *P. aeruginosa* P-142 (JIS Z 2801: 2000)

При выполнении 96-часовой отмывки покрытия ДУ-ЛУП-N+ практически полностью утрачивали поверхностную бактерицидную активность, что может быть связано с вымыванием азотсодержащих компонентов. Выявлено сохранение поверхностной бактерицидной активности покрытия ДУ-ЛУП-Ag+ не менее 98% от исходного уровня в отношении всех включенных в исследование тест-культур микроорганизмов (Таблица 14).

**Таблица 14** – Антимикробная активность и индекс бактерицидности углеродных покрытий после 96-часовой абразивной обработки

Вид покрытия	<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

Примечание. АА – антимикробная активность; ИБ – индекс бактерицидности

Таким образом, в эксперименте доказан поверхностный бактерицидный эффект покрытий ДУ-ЛУП-Ag+, показана его универсальность в отношении разных микроорганизмов. При этом эффект наблюдался и в случае устойчивости к антибиотикам. Также образцы ДУ-ЛУП-Ag+ демонстрировали и механическую износостойкость.

### 3.3. Интенсивность образования микробных биопленок на поверхности углеродных покрытий

Покрытие ДУ-ЛУП не влияло на развитие биопленок, покрытие ДУ-ЛУП-N+ значительно снижало образование биопленок, а покрытие ДУ-ЛУП-Ag+ практически полностью его подавляло (Рисунок 12).

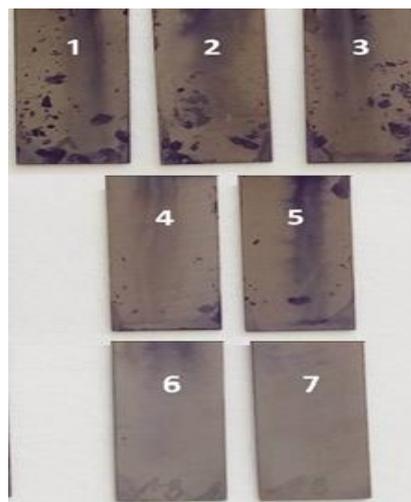


Рисунок 12. Формирование микробных биопленок *P. aeruginosa* P-142 на поверхности титановых пластин с углеродными покрытиями. Окраска – 0,1% водный раствор кристаллического фиолетового: 1, 2, 3 – покрытие ДУ-ЛУП; 4, 5 – покрытие ДУ-ЛУП-N+; 6, 7 – ДУ-ЛУП-Ag+

Визуальные данные подтверждаются результатами количественного определения массы биопленок. Масса красителя на биопленке, площадь красителя на покрытии ДУ-ЛУП-N+ примерно в 4 раза ниже, чем на покрытии ДУ-ЛУП, а на покрытии ДУ-ЛУП-Ag+ – более чем в 10 раз по сравнению с покрытием ДУ-ЛУП-N+ и более чем в 40 раз по сравнению с покрытием ДУ-ЛУП.

Результаты определения интенсивности формирования микробных биопленок штаммом *P. aeruginosa* P-142 представлены в таблице 15.

**Таблица 15** – Интенсивность формирования микробных биопленок *P. aeruginosa* P-142 на поверхности образцов с разными покрытиями

Краситель	Краситель, сорбированный биопленкой, мкг	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 проведен со штаммом 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 (Рисунок 13).

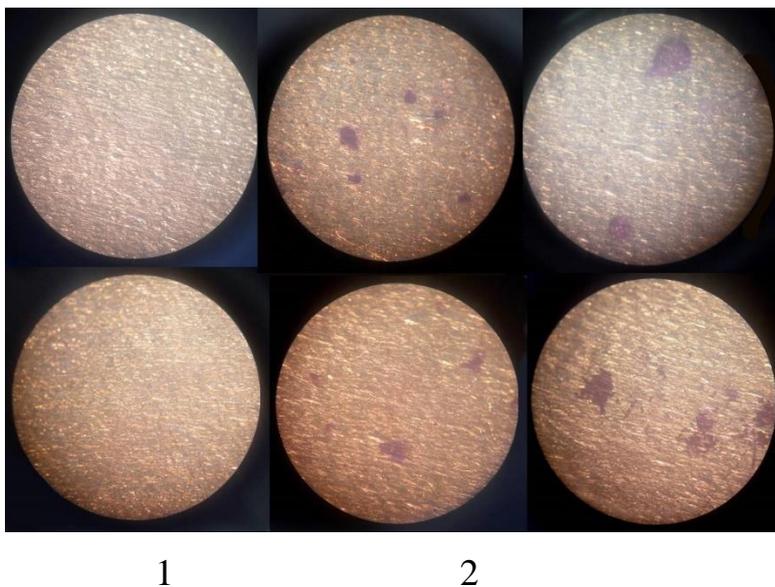


Рисунок 13. Адгезия изолятов *S. aureus* (MRSA) на поверхности титановых пластин с разным покрытием. Окраска – 0,1% водный раствор кристаллического фиолетового, увеличение  $\times 100$ . Верхний ряд - *S. aureus* 43431; нижний ряд - *S. aureus* 43520; 1 - покрытие ДУ-ЛУП-Ag+; 2 - покрытие ДУ-ЛУП-N+; 3 - покрытие ДУ-ЛУП

Таким образом, покрытие ДУ-ЛУП-Ag<sup>+</sup> препятствует формированию микробных биопленок антибиотикорезистентными штаммами *S. aureus* 43431, *S. aureus* 43520 и *P. aeruginosa* P-142 на поверхности образцов. Также прогнозируется защита поверхности имплантата от колонизации микроорганизмами и формирования микробных биопленок.

### 3.4. Бактерицидная активность покрытия на полиэтиленовой поверхности

Каждую из подготовленных тест-культур штаммов: *S. aureus* ATCC 25923; *E. faecalis* ATCC 29212 и экстремально-антибиотико-резистентный изолят *P. Aeruginosa* P-142, выделенный от пациента с посттравматическим остеомиелитом, в определенном количестве наносили на контрольные образцы из полиэтилена и опытные образцы с покрытием на полиэтилене ДУ-ЛУП и ДУ-ЛУП-Ag<sup>+</sup>.

После инкубирования были установлены высокие антиадгезивные свойства предложенного антиадгезивного антибактериального покрытия для ортопедических имплантатов (Таблица 16).

**Таблица 16** – Антибактериальная активность углеродных покрытий, нанесенных на полиэтилен, двухслойный агаровый метод

Состав покрытия	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>P. Aeruginosa</i> P-142
ДУ-ЛУП	Сплошной рост	Сплошной рост	Сплошной рост
ДУ-ЛУП-N+	Сплошной рост	Сплошной рост	Сплошной рост
ДУ-ЛУП-Ag <sup>+</sup>	Отсутствие роста на поверхности питательной среды	Отсутствие роста на поверхности питательной среды	Отсутствие роста на поверхности питательной среды

Примечание. Толщина слоя агара Мюллера-Хинтона над поверхностью пластины – 1 мм

При этом установлено отсутствие на поверхности каждого из трех плоских образцов образования бактериальной биопленки штаммов *S. aureus* 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 эффективности предложенного антиадгезивного антибактериального покрытия для ортопедических имплантатов не только на металлическом покрытии, но и на полиэтиленовом.

### 3.5. Оценка биологической совместимости покрытий в отношении культур клеток

Через 24 ч. инкубации (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) оценивали морфологию клеток и структуру монослоя с использованием инвертированного микроскопа Leica DM IL (Leica Microsystems, Германия) при увеличении ×150.

По результатам изучения биологической совместимости не обнаружено различий в росте крысиных фибробластов без покрытия и с изучаемым покрытием (Рисунок 14), то есть угнетения роста фибробластов при использовании покрытия ДУ-ЛУП-Ag<sup>+</sup> не было.

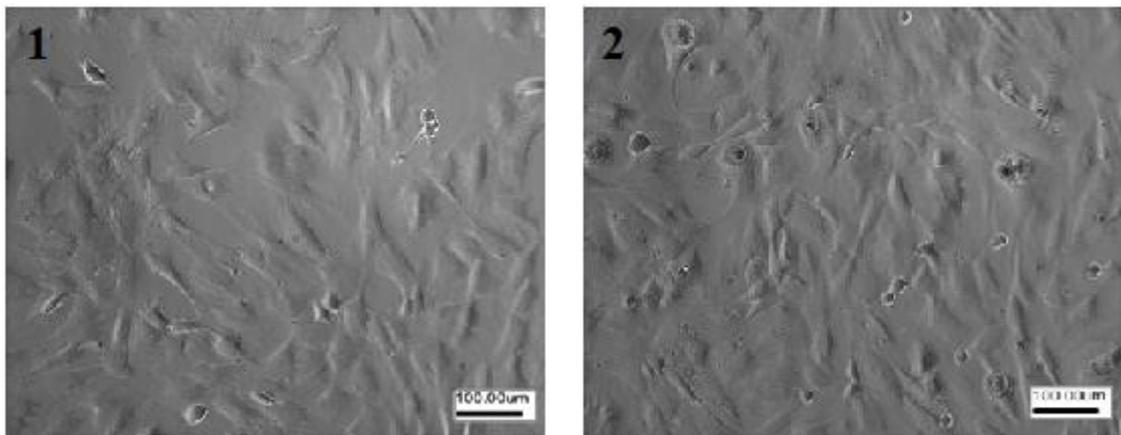


Рисунок 14. Вид культуры клеток первичных крысиных фибробластов после 24 ч культивирования: 1—без покрытия; 2 — покрытие ДУ-ЛУП-Ag<sup>+</sup>

При тестировании биологической совместимости *in vitro* фибробласты и кератиноциты одинаково хорошо прикреплялись к пластиковой поверхности планшета с покрытием ДУ-ЛУП-Ag<sup>+</sup> и без него с конfluenceностью клеток 80–90 %

для фибробластов и 90–100 % для NaCaT-клеток (Рисунок 15), при подсчёте количества NaCaT-клеток или фибробластов на единицу площади не было выявлено статистически значимых различий.

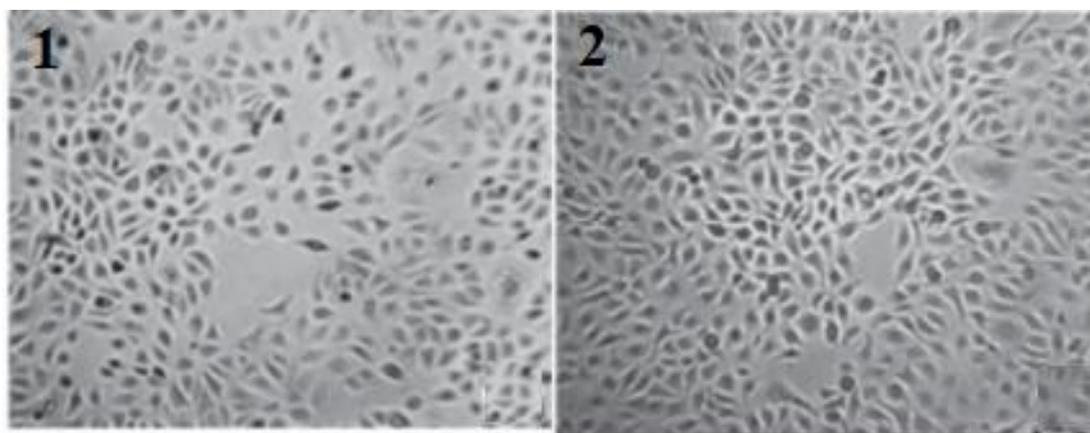


Рисунок 15. Вид культур клеток NaCaT после 24 ч. культивирования на планшетах с покрытиями различного состава: 1 — без покрытия; 2 — покрытие ДУ-ЛУП-Аg+

### 3.6. Резюме.

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. Покрытие может наноситься как на металлическую, так и на полиэтиленовую поверхность с сохранением антибактерицидных свойств.

## **ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЙСЕРА С ПОКРЫТИЕМ ДВУМЕРНО-УПОРЯДОЧЕННЫМ ЛИНЕЙНО-ЦЕПОЧЕЧНЫМ УГЛЕРОДОМ, ЛЕГИРОВАННЫМ СЕРЕБРОМ ПРИ ДВУХЭТАПНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

В соответствии с задачей 3 проведена оценка результатов лечения пациентов с ППИ при стандартном подходе к saniрующему этапу.

### **4.1. Факторы риска рецидива перипротезной инфекции крупных суставов нижних конечностей**

Анализ факторов риска рецидива ППИ проводили только в контрольной группе в связи с малым количеством рецидивов в основной группе. Наличие сопутствующей патологии не является фактором риска рецидива ППИ (Таблица 17).

**Таблица 17** – Наличие сопутствующей патологии у пациентов с рецидивом и без рецидива при ППИ

Сопутствующая патология	Нет рецидива (n=57)	Рецидив (n=15)	P*
АГ, %	73,7	53,3	0,417
ИБС, %	33,3	40,0	0,697
Ожирение, %	57,9	60,0	0,865
Сахарный диабет, %	12,2	6,7	0,306

Прим.: \* - значимость различий проведена по методу хи-квадрат.

Риском рецидива следует считать характерные для рецидива высокие цифры СРБ, СОЭ, цитоза в пунктате перед 2-м этапом (Таблица 18).

**Таблица 18** – Показатели, различающиеся в контрольных подгруппах в зависимости от наличия и отсутствия рецидива ППИ перед 2 этапом

Показатель, измерения	единица	Рецидив (n=15)	Без рецидива (n=57)	P*
СОЭ, мм/ч		45{33 - 69}	15{8 - 25}	<0,001
СРБ, мг/л		11,1{4,5 - 23,6}	5{4,4 - 8,4}	0,028
Прокальцитонин, нг/мл		0,027{0,02 - 0,031}	0,02{0,02 - 0,04}	0,267
Пресепсин, пг/мл		200{190 - 308}	200{200 - 200}	0,123
Цитоз, ×10 <sup>9</sup> /л		1400{170 - 4700}	250{140 - 650}	0,024
Нейтрофилы, %		77{12 - 90}	12{12 - 50}	0,029
Лимфоциты, %		20{8 - 78}	78{29 - 78}	0,022
Моноциты, %		5{3 - 10}	10{6 - 10}	0,042
Боль по ВАШ, балл		6{5 - 8}	5{5 - 6}	0,068

Примечание: \* – различия оценены по методу Манна – Уитни,

Применен ROC-анализ для определения конкретного уровня показателей перед вторым этапом, когда значительно увеличивается частота рецидива ППИ. Для СОЭ этот показатель выше 31 мм/ч (Рисунок 16).

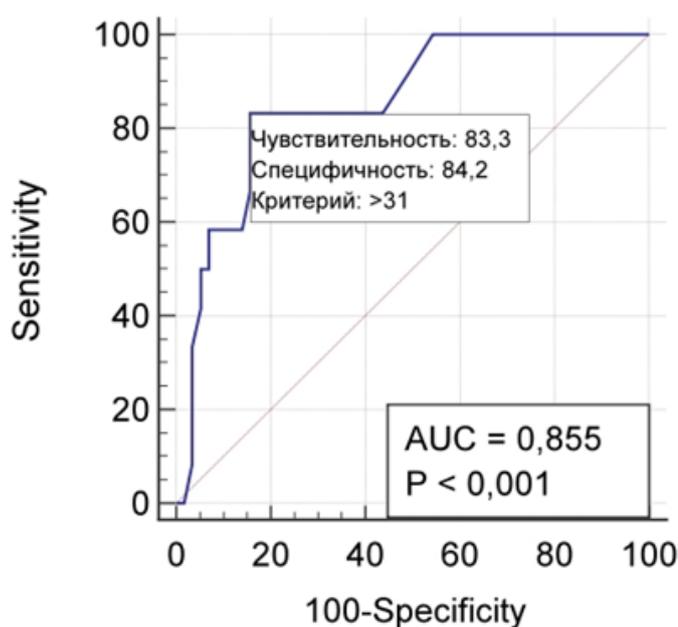


Рисунок 16. ROC-анализ различий по СОЭ перед вторым этапом у лиц с рецидивом и без рецидива ППИ

Вероятность рецидива растет при уровне СРБ выше 13 мг/л (Рисунок 17).

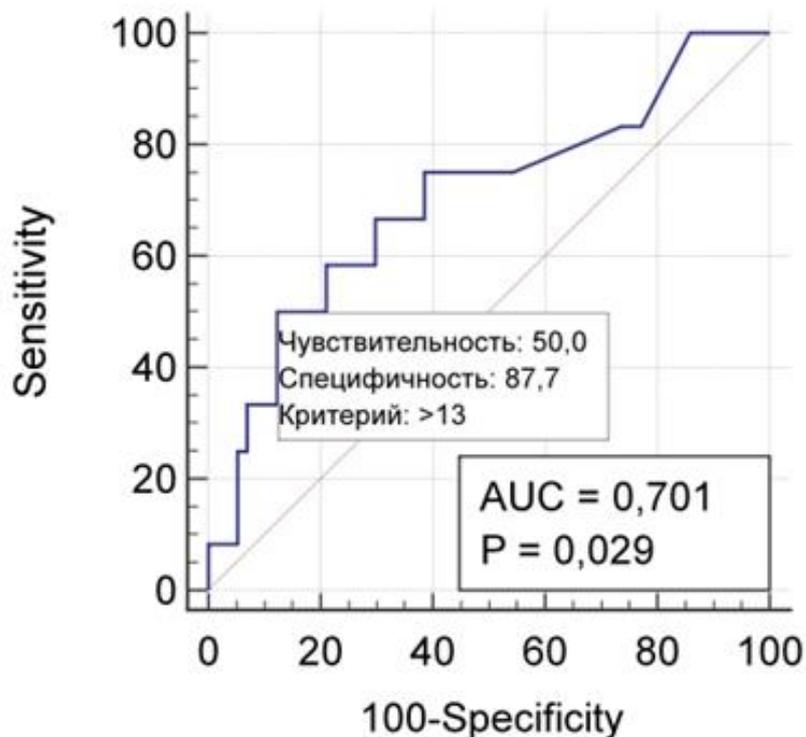


Рисунок 17. ROC-анализ различий по СРБ перед вторым этапом у лиц с рецидивом и без рецидива ППИ

При протезировании ТБС риск рецидива наиболее высок на стадии В3 (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),  $p=0,026$ .

В объединенной группе риск рецидива при стадии В3 составил 63,6% при риске рецидива 14,3% и 12,5% при стадиях В1 и В2,  $p=0,028$  (Таблица 19).

**Таблица 19** – Частота рецидивов ППИ в контрольной группе по классификации Т. Винклер с соавт. (2018)

Стадия	Стадия В1	Стадия В2	Стадия В3	Всего
Частота рецидивов ППИ ТБС, % (n/N)	25 (3/12)	4,2 (1/24)	60 (3/5)	17,1 (7/41)
Частота рецидивов ППИ КС, %	0 (0/9)	16 (4/16)	66,7 (4/6)	25,8 (8/31)
Всего частота рецидивов, %	14,3 (3/21)	12,5 (5/40)	63,6 (7/11)	18,3 (15/82)

Прим.: n – количество рецидивов в выборке, N – количество наблюдений в выборке

Оценен риск рецидива ППИ в группе контроля в зависимости от количества предшествующих вмешательств (Таблица 20).

**Таблица 20** – Исходы двухлетнего наблюдения при ППИ ТБС и КС в группе стандартного лечения в зависимости от количества предшествующих вмешательств

Исход	Количество предшествующих вмешательств					Всего пациентов
	1	2	3	4	5	
Без рецидива	37	12	5	2	1	57
Рецидив	8	6	1	0	0	15
Всего пациентов	45	18	6	2	1	72

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),  $p=0,410$ . Не выявлено риска рецидива у пациентов в зависимости от установленной или не установленной этиологии инфекции. В контрольной группе

ППИ частота рецидива составила при не выявленном возбудителе 13,3% (2 из 15), 22,8% – при выявлении возбудителя (13 из 57),  $p=0,342$ .

Таким образом, риск рецидива в контрольной группе в нашем исследовании не зависел от наличия сопутствующей патологии и возраста. По данным ROC-анализа, частота рецидива была достоверно выше при СОЭ более 31 мм/ч и при СРБ более 13 мг/л. Значения СОЭ и СРБ практически совпадают с критериями ППИ, и если они не нормализованы в ходе лечения, то это вполне может говорить о сохранении ППИ. Также частота рецидива росла при персистирующей ППИ. Персистирующая инфекция может свидетельствовать о наличии высокопатогенного микроорганизма, что объясняет худшие результаты у таких пациентов.

#### 4.2. Клиническая характеристика пациентов с перипротезной инфекцией

В связи с тем, что многие изучаемые показатели были сходны в группах КС и ТБС, для улучшения статистической значимости (небольшие группы исследования) проведен анализ ряда показателей в объединенной группе КС и ТБС. 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 21).

**Таблица 21** – Результаты микробиологического исследования у пациентов с ППИ тазобедренного и коленного суставов

Микроорганизм	n	Частота, %
Coagulase-negative Staphylococci (CoNS)	41	33,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	27,6
<i>Streptococcus</i> sp.	16	13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	10,6
Gram-negative bacilli	10	8,0

Микроорганизм	n	Частота, %
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3	2,4
<i>Corynebacterium striatum</i>	2	1,6
Анаэробы	2	1,6
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	1	0,8
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0,8
Всего	123	100

Встречаемость различных видов микроорганизмов между группами пациентов с КС и ТБС значимо не различалась (Таблица 22).

**Таблица 22** – Результаты микробиологического исследования у пациентов с ПШИ КС и ТБС, % (n)

Микроорганизм	КС (n=62)	ТБС (n=82)
Coagulase-negative Staphylococci (CoNS)	25,8(16)	30,5(25)
<i>Staphylococcus aureus</i>	27,4(17)	20,7(17)
<i>Streptococcus</i> sp.	12,9(8)	9,8(8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6,5(4)	11(9)
Gram-negative bacilli	6,5(4)	7,3(6)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0(0)	3,7(3)
<i>Corynebacterium striatum</i>	0(0)	2,4(2)
Анаэробы	0(0)	2,4(2)
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	0(0)	1,2(1)
<i>Staphylococcus warneri</i>	0(0)	1,2(1)

Микробная культура не была выявлена у 15 пациентов основной и 6 пациентов контрольной группы. Встречаемость различных видов микроорганизмов между основной и контрольной группами пациентов значимо не различалась (Таблица 23).

**Таблица 23** – Результаты микробиологического исследования у пациентов с ППИ

Микроорганизм, % (n)	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=72)	P
Coagulase-negative Staphylococci (CoNS)	29,2 (21)	27,8(20)	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,4 (14)	27,8(20)	0,327
<i>Streptococcus</i> sp.	8,3 (6)	13,9(10)	0,426
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8,3 (6)	9,7(7)	1,000
Gram-negative bacilli	6,9 (5)	6,9(5)	1,000
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0 (0)	4,2(3)	0,243
<i>Corynebacterium striatum</i>	1,4 (1)	1,4(1)	1,000
Anaerobes	2,8 (2)	0(0)	0,470

Примечание: \* – различия оценены по методу хи-квадрат

Основная и контрольная группы были сопоставимы по уровню показателей клинического анализа крови, маркеров воспаления и показателей пунктата (Таблица 24).

**Таблица 24** – Характеристика лабораторных показателей у пациентов с ППИ

Показатель, единица измерения	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=72)	P*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	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
Гемоглобин, г/л	121 {112 - 132}	122 {110 - 140,5}	0,361
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,3 {3,9 - 4,7}	4,4 {4,1 - 4,8}	0,210
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	316,5 {275,5 - 385,5}	337,5 {283 - 420,5}	0,266
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5,23 {4,2 - 6,5}	5,655 {4,24 - 6,95}	0,397
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,97 {1,44 - 2,75}	1,97 {1,53 - 2,38}	0,968
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,65 {0,50 - 0,92}	0,72 {0,54 - 0,99}	0,488
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,13 {0,08 - 0,215}	0,125 {0,06 - 0,21}	0,490
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 $\times 10^3/\text{л}$	17500 {4312,5 - 49250}	15000 {5370 - 45500}	0,881
Нейтрофилы, %	93 {88,5 - 95}	92 {88,5 - 95}	0,854
Лимфоциты, %	4,5 {2,5 - 8,5}	4 {3 - 8}	0,816
Моноциты, %	3 {2 - 4}	3 {2 - 5}	0,419

Примечание: \* – различия оценены по методу Манна – Уитни

Большие признаки ППИ, такие как септическое расшатывание протеза, наличие свища, встречались нечасто, особенно наличие свища. Показатели СОЭ, СРБ, Д-димеров, показатели пунктата сопоставимы в подгруппах КС и ТБС (Таблица 25).

**Таблица 25** – Частота выявления критериев ППИ при инфекции ТБС и КС, %

Показатель	ТБС	КС	Суммарно по обоим суставам
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
Септическое расшатывание эндопротеза	50,0	48,4	49,3
Наличие свища	20,7	14,5	18,1

Исследование показало, что часто наблюдаемыми критериями ППИ являются Д-димеры, повышенное процентное содержание нейтрофилов и цитоз пунктата (Таблица 25). Высока частота встречаемости диагностических уровней СРБ и СОЭ. Большие критерии, такие как свищ и септическое расшатывание эндопротеза, встречаются значительно реже. Септическое расшатывание эндопротеза определялось в 48,4% случаев при ППИ КС и в 50% случаев – при ТБС; наличие свища встречалось еще реже: в 14,5% при ППИ КС и в 20,7% при ППИ ТБС.

Лабораторное исследование крови проводили в динамике лечения при поступлении на 2-й этап. Показатели выбывших из дальнейшего исследования пациентов (рецидив ППИ) в исследование не включали.

### 4.3. Частота рецидивов, динамика лабораторных показателей, качества жизни, функции сустава и болевого синдрома у пациентов с перипротезной инфекцией

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, и значения остались прежними: 2,8% (2 из 72) против 20,8% (15 из 72) в контрольной группе,  $p<0,001$  (Таблица 26).

**Таблица 26** – Частота рецидивов на этапах лечения в группах исследования

Сустав	Этап	Основная группа	Контрольная группа	P*
КС	1 этап	3,2% (n=1)	12,9% (n=4)	0,162
	2 этап	0% (n=0)	12,9% (n=4)	0,056
	1+2 этап	3,2% (n=1)	25,8% (n=8)	0,017
ТБС	1 этап	2,4% (n=1)	9,8% (n=4)	0,152
	2 этап	0% (n=1)	7,3% (n=3)	0,120
	1+2 этап	2,4% (n=1)	17,1% (n=7)	0,026
КС+ТБС	1 этап	2,8% (n=2)	11,1% (n=8)	0,049
	2 этап	0% (n=0)	9,7% (n=7)	0,007
	1+2 этап	2,8% (n=2)	20,8% (n=15)	<0,001

Примечание: \* - значимость различий оценена по методу хи-квадрат

Лечение в основной группе способствовало снижению продолжительности пребывания в стационаре на первом этапе при протезировании и коленного и тазобедренного суставов (Таблица 27).

**Таблица 27** – Количество койко-дней на этапах лечения в группах исследования

Сустав	Этап	Основная группа	Контрольная группа	P*
КС	1-й этап	8,4±1,6	10,2±3,8	0,017
	2-й этап	8,2±2,5	8,4±2,3	0,718
ТБС	1-й этап	9,0±2,6	10,3±3,1	0,036
	2-й этап	8,6±2,7	9,5±2,9	0,161

Примечание: \*- значимость различий оценена по методу Манна-Уитни

В дальнейшем 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.

В то же время по динамике показателей воспаления различий между основной и контрольной группами выявлено не было. В обеих группах произошло достоверное снижение СРБ, прокальцитонина и пресепсина (Таблица 28).

Также в обеих группах при успешном лечении ППИ произошла нормализация показателей пунктата сустава.

**Таблица 28** – Результаты обследования пациентов с ППИ при поступлении на первый и второй этапы лечения

Показатель, единица измерения	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=72)	P**
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	7,9 {7,0 - 9,8}	8,5 {7,1 - 10,3}	0,287
	6,5 {5,9 - 8,0}*	7,2 {5,8 - 8,6}*	0,275
СОЭ, мм/ч	46,5 {29,5 - 69,5}	43 {25,5 - 73,5}	0,694
	20,5 {12 - 32}*	18 {10 - 34}*	0,379
Гемоглобин, г/л	121 {112 - 132}	122 {110 - 140,5}	0,361
	121 {111 - 130}	124 {113,5 - 136}	0,145

Показатель, единица измерения	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=72)	P**
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,3 {3,9 - 4,7}	4,4 {4,1 - 4,8}	0,210
	4,4 {3,9 - 4,9}	4,4 {4,2 - 4,9}	0,225
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	316,5 {275,5 - 385,5}	337,5 {283 - 420,5}	0,266
	270,5 {232 - 314}	267 {222 - 330,5}	0,951
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	5,2 {4,2 - 6,5}	5,7 {4,2 - 7,0}	0,397
	3,9 {3,4 - 4,5}*	4,2 {3,1 - 5,2}*	0,443
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,97 {1,44 - 2,38}	1,97 {1,53 - 2,38}	0,968
	1,93 {1,57 - 2,4}	2,07 {1,66 - 2,66}	0,233
Моноциты, $\times 10^9/л$	0,65 {0,50 - 0,92}	0,72 {0,54 - 0,99}	0,488
	0,57 {0,47 - 0,72}	0,58 {0,48 - 0,73}	0,992
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	0,13 {0,08 - 0,215}	0,125 {0,06 - 0,21}	0,490
	0,15 {0,08 - 0,24}	0,14 {0,075 - 0,265}	0,827
СРБ, мг/л	17,6 {7,9 - 73,5}	39,1 {12,7 - 71,3}	0,082
	4,95 {2,6 - 8,2}*	5 {4,5 - 11,8}*	0,029
Прокальцитонин, нг/мл	0,032 {0,020 - 0,076}	0,04 {0,02 - 0,066}	0,414
	0,020 {0,020 - 0,032}	0,023 {0,02 - 0,04}	0,09
Пресепсин, пг/мл	300 {204,5 - 300}	300 {250 - 448}	0,055
	190 {150 - 191}*	200 {200 - 200}*	0,085
Цитоз, кл $\times 10^3/л$	17500 {4312,5 - 49250}	15000 {5370 - 45500}	0,881
	382,5 {110 - 1100}*	300 {150 - 814}*	0,921
Нейтрофилы, %	93 {88,5 - 95}	92 {88,5 - 95}	0,854
	12 {12 - 48}*	12 {12 - 70}*	0,885
Лимфоциты, %	4,5 {2,5 - 8,5}	4 {3 - 8}	0,816
	78 {43 - 78}*	78 {26 - 78}*	0,664
Моноциты, %	3 {2 - 4}	3 {2 - 5}	0,419
	10 {6 - 10}*	10 {5 - 10}*	0,751

Примечание: В верхней ячейке – результаты обследования на первом этапе, в нижней ячейке – на втором этапе; \* – значимость различий между этапами исследования по критерию Вилкоксона с  $p < 0,050$ ; \*\* - значимость различий между группами оценена по методу Манна-Уитни

Применение нашего покрытия позволяет достичь результата даже у пациентов с иммунодефицитом. Приводим клинический пример.

### Клинический пример 1

Пациентка Т., 42 лет, предъявляет жалобы на боли и ограничение движений в левом ТБС, использование при ходьбе трости, затруднения при самообслуживании. Со слов пациентки, вышеуказанные жалобы появились в 1994 г. В июне 2009 г. пациентка обратилась на прием в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары), далее – Центр, где после дообследования был диагностирован левосторонний диспластический коксартроз 3 ст. с выраженным болевым синдромом (Рисунок 18).

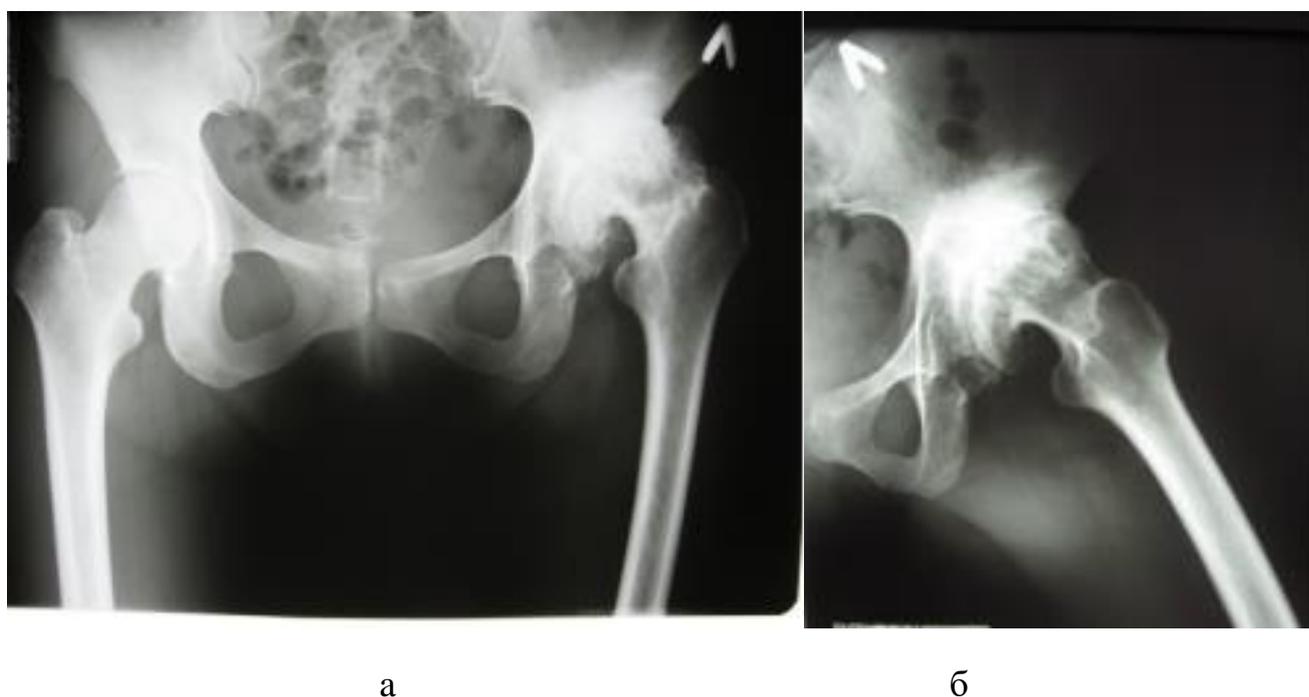


Рисунок 18. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки Т. до операции: а – прямая проекция, б – аксиальная проекция

При рентгенологическом исследовании левого ТБС определялась нитевидная суставная щель, головка бедренной кости уплощена, грибовидно деформирована и находилась в верхненаружном подвывихе. На фоне субхондрального склероза смежных суставных поверхностей видны множественные кистовидные просветления до 1,5 см в крыше вертлужной впадины, экзостозы суставных краев.

Выполнено оперативное лечение в объеме тотального бесцементного ЭП левого ТБС эндопротезом фирмы Zimmer (вертлужный компонент Trilogy,

бедренный компонент Alloclassic, головка Versys). Контрольная рентгенограмма представлена ниже (Рисунок 19).



а

б

Рисунок 19. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки Т. после операции: а – прямая проекция, б – аксиальная проекция

На контрольной послеоперационной рентгенограмме: выполнена резекция головки и шейки левой бедренной кости, тотальное эндопротезирование с бесцементной фиксацией компонентов, компоненты эндопротеза в правильном положении, угол наклона вертлужного компонента  $45^\circ$ , головка в искусственной впадине. Послеоперационный период и реабилитация протекали без особенностей, пациентка вернулась к труду.

В сентябре 2019 г. (через 123 мес. с момента первичной операции) состояние ухудшилось, значительно нарушилась опороспособность, при ходьбе пришлось использовать костыли, появились стойкие функциональные ограничения в левом ТБС. При рентгенологическом исследовании выявлены септическое расшатывание вертлужного компонента и его миграция вверх и медиально (Рисунок 20).



Рисунок 20. Обзорная рентгенограмма костей таза пациентки Т. через 123 мес. после первичного эндопротезирования

Исследование с помощью мультиспиральной компьютерной томографии левого ТБС выявило миграцию вертлужного компонента со смещением вверх и медиально до крыла подвздошной кости с ротацией кнаружи и кпереди; дно и крыша вертлужной впадины значительно истончены – до 0,5 мм; нейтральное положение бедренного компонента (Рисунок 21).



а

б

Рисунок 21. Мультиспиральная компьютерная томография левого тазобедренного сустава пациентки Т. с построением 3D-реконструкции через 123 мес. после оперативного лечения: а – фронтальная проекция, б – сагиттальная проекция

Под ультразвуковой навигацией трехкратно выполнены пункции левого ТБС для исследования цитоза и выявления роста микроорганизмов. Во всех пункциях отмечалось значительное увеличение цитоза – до 22500-25450 клеток в 1 мкл, нейтрофилов – 97%, лимфоцитов – 1%, моноцитов – 2% (согласно решениям Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции 2018 г., норма с наличием эндопротеза ТБС – до 3000 клеток в 1 мкл), при микроскопии обнаружены кокки. Результат микробиологического исследования: во всех пунктатах выявлен рост *Staphylococcus aureus*. В общем анализе крови отмечается увеличение СОЭ до 40 мм/час, повышение пресепсина до 448 пг/мл.

Функциональные нарушения по шкале Harris Hip Score-HHS (с оценкой боли, функции, деформации, амплитуды движений) оценены в 26 баллов. Оценка здоровья по опроснику EQ-5D-5L – 0,155; оценка качества жизни по данному опроснику (с оценкой респондентом своего состояния здоровья в день заполнения анкеты) – в 30%; по ВАШ – в 9 баллов.

Пациентка обсуждена Комиссией по скелетно-мышечной инфекции Центра, диагностировано септическое расшатывание вертлужного компонента эндопротеза левого ТБС при сопутствующих заболеваниях: хронический вирусный гепатит С; В23.2 ВИЧ-инфекция 4Б стадия, фаза ремиссии на фоне антиретровирусной терапии.

Определены показания для двухэтапного ревизионного эндопротезирования левого ТБС. Выполнен первый этап хирургического лечения – реэндопротезирование сустава, удаление компонентов эндопротеза, санация, дебридмент, установка артикулирующего спейсера. Интраоперационно подтверждено септическое расшатывание вертлужного компонента, наличие центрального дефекта вертлужной впадины неправильной формы размерами 6x2 см, дефект задне-верхней стенки вертлужной впадины типа II С по классификации Paprosky, бедренный компонент при этом был стабилен. Установлен цементный артикулирующий спейсер, смоделированный в специальной форме с внешним диаметром 46 мм, внутренним 32 мм и перестерилизованный бедренный

компонент Zimmer CPT, головка Zimtron (Рисунок 22). Дальнейшее микробиологическое исследование полученных смывов показало рост *S. aureus*.



Рисунок 22. Обзорная рентгенограмма костей таза пациентки Т. после установки артикулирующего спейсера на первом этапе ревизионного эндопротезирования

Послеоперационный период протекал без особенностей, рана зажила первичным натяжением, пациентка выписана в стандартные сроки с назначением патоген-специфичной антибактериальной терапии.

Через 12 недель после выписки пациентка обратилась в Центр с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных значений, выраженным болевым синдромом в левом ТБС.

Проведены лабораторно-инструментальные обследования, выявлено увеличение СОЭ до 69 мм/час, повышение Д-димера до 650 нг/мл и СРБ – до 6,5 мг/л. Оценка функции по NHS – 64 балла; состояние здоровья по опроснику EQ-5D-5L – 0,661; качество жизни по данному опроснику – 60 баллов; оценка боли по ВАШ – 5 баллов. В пунктате левого ТБС отмечено увеличение цитоза до 3500 клеток в 1 мкл, нейтрофилов – 95%, лимфоцитов – 5%, при микроскопии

обнаружены кокки. Микробиологическое исследование пунктата выявило рост *Enterococcus faecalis*.

Пациентка обсуждена Комиссией по скелетно-мышечной инфекции Центра, принято решение о повторной ревизионной операции. В апреле 2020 г. выполнена повторная санация левого ТБС, удаление спейсера, дебридмент, установка артикулирующего респейсера (смоделирован в специальной форме с внешним диаметром 46 мм, внутренним 32 мм и перестерилизованного бедренного компонента Zimmer CRT с покрытием из двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, головка Zimtron (Рисунок 23).



а

б

Рисунок 23. Контрольные рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. после установки респейсера: а – прямая проекция, б – аксиальная проекция

Послеоперационный период протекал без особенностей, рана зажила первичным натяжением, пациентка выписана в стандартные сроки с назначением патоген-специфичной антибактериальной терапии.

Учитывая объем и форму дефекта вертлужной впадины (тип II С по классификации Paprosky), использование компонентов эндопротеза серийного

производства не позволило бы восстановить биомеханику и анатомию ТБС, на основании чего было принято решение изготовить индивидуальный вертлужный компонент.

После выполнения мультиспиральной КТ таза с толщиной среза 1 мм инженер компании-изготовителя (ООО «ИТК «Эндопринт») обработал изображение в формате DICOM и создал 3D-модель половины таза. После согласования модели в формате pdf с хирургом производитель осуществил печать вертлужного компонента на 3D-принтере Concept Laser M2 Cusing (США) из титанового порошка Rematitan (Германия). Стерилизация компонента производилась путем автоклавирования. Учитывая анамнез пациентки, количество предыдущих оперативных вмешательств, с целью профилактики вывиха головки эндопротеза применено комбинирование вертлужного компонента с двойной мобильностью и индивидуального вертлужного компонента.

При поступлении на второй этап хирургического лечения ППИ проведены лабораторно-инструментальные обследования: в анализах крови маркеры воспаления отсутствуют, в пункции левого ТБС цитоз составил 320 клеток в 1 мкл, при микробиологическом исследовании – пунктаты стерильные.

В августе 2020 г. выполнено ревизионное ЭП левого ТБС, дефект вертлужной впадины был замещен индивидуальным 3D-компонентом с цементированием в него системы с двойной мобильностью (Smith & Nephew PolarCup Shell Cemented) на костном цементе (DePuy CMW 3 20 г с гентамицином) с добавлением ванкомицина 1,0 г. С применением техники «цемент-на-цемент» имплантирован бедренный компонент (Zimmer CPT) установлена головка Zimmer Zimtron (Рисунок 24).



а

б

Рисунок 24. Контрольные рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. после имплантации постоянного эндопротеза: а – прямая проекция, б – аксиальная проекция

При обследовании пациентки спустя 12 мес. после операции рентгенологических признаков расшатывания или миграции компонентов эндопротеза не выявлено. Послеоперационный рубец – без признаков воспаления. Объем движений в левом ТБС: сгибание – до 100°, разгибание – до 10°, отведение – до 30°, приведение – до 15°, ротация внутренняя – 20°, наружная – 30°.

Функциональные результаты: функциональное состояние по шкале ННS – 93 балла; состояние здоровья по опроснику EQ-5D-5L – 1,000; качество жизни по данному опроснику – 95 баллов; оценка боли по ВАШ – 1 балл. Опорная нагрузка на левую нижнюю конечность – в полном объеме, длина нижних конечностей равная. Пациентка приступила к работе.

Однако в ряде случаев нормальная клиническая картина и хорошие лабораторные показатели не гарантируют отсутствия рецидива.

### **Клинический пример 2**

Пациент М., 59 лет, 04.07.2018г. обратился с жалобами на обильное отделяемое из раны в области послеоперационного рубца правого коленного сустава, боли и

ограничение движения в правом коленном суставе, использование при ходьбе трости, затруднение при самообслуживании. Со слов пациента, он получил спортивную травму правого коленного сустава в 1998 г. Проходил оперативное лечение по месту жительства: выполнена артротомия правого коленного сустава, пластика внутренней боковой связки правого коленного сустава. Послеоперационный период протекал без особенностей. Характер и интенсивность болей постепенно увеличивались, со временем появились ограничения движения в суставе, хромота. Неоднократно проводились курсы консервативного лечения амбулаторно и в стационаре без стойкого положительного эффекта. По месту жительства 25.07.2017г. выполнено оперативное лечение – эндопротезирование правого коленного сустава. В послеоперационном периоде развилась смешанная контрактура правого коленного сустава. Врачами по месту жительства 22.11.2017г. выполнена попытка артролиза правого коленного сустава, в послеоперационном периоде осложнившаяся развитием внутрисуставной гематомы правого коленного сустава с формированием воспалительного инфильтрата, расхождением краев раны. Пациент проходил длительную антибактериальную терапию, направленную на заживление раны без стойкого положительного эффекта.

При осмотре в Центре выявлена хромота на правую нижнюю конечность. Кожные покровы в проекции коленного сустава гиперемированы, с локальной гипертермией. Правый коленный сустав увеличен в объеме, определяется дугообразный послеоперационный рубец по переднемедиальной поверхности правого коленного сустава длиной 20 см с наличием свищевого хода в средней трети со скудным серозно-гнойным отделяемым. При пальпации – разлитая болезненность в проекции надколенника. Связочный аппарат состоятельный. Выпот в суставе нет, симптом баллотирования надколенника отрицательный. Движения в коленном суставе резко ограничены, болезненны: сгибание 60°, дефицит разгибания 20°. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная. Неврологического дефицита нет.

На рентгенограмме выявлено септическое расшатывание бедренного и большеберцового компонентов эндопротеза (Рисунок 25).



Рисунок 25. Рентгенограмма правого коленного сустава в двух проекциях до первого этапа ревизионного эндопротезирования (установки артикулирующего спейсера)

Под ультразвуковой навигацией трехкратно выполнены пункции правого коленного сустава. Во всех образцах отмечены высокий цитоз (43750-20450-18750 клеток в 1 мкл), с содержанием нейтрофилов - 97%, лимфоцитов - 2%, моноцитов - 1%. Микробиологическое исследование выявило во всех пунктатах рост MRSE  $10^8$  КОЕ/мл. В анализах крови выявлено увеличение СОЭ (59 мм/час), повышение пресепсина (298 пг/мл), Д-димера (1655 нг/мл) и СРБ (54,2 мг/л). Функциональные нарушения по шкале KSS Knee Score и Functional Score оценены в 31 и 30 баллов соответственно; оценка по ВАШ – 10 баллов. Диагностировано септическое расшатывание обоих компонентов эндопротеза правого коленного сустава. Определены показания для двухэтапного ревизионного эндопротезирования правого коленного сустава.

На первом этапе ревизии интраоперационно подтверждено септическое расшатывание компонентов эндопротеза, оценка дефектов по шкале Anderson Orthopaedic Research Institute (AORI) – F2aT1. Установлен цементный артикулирующий спейсер без покрытия (с добавлением на 40 г цемента 4 г ванкомицина), выполненный из перестерилизованного бедренного компонента Zimmer NexGen LPS и тибиального компонента All Poly (Рисунок 26).



Рисунок 26. Рентгенограмма правого коленного сустава в двух проекциях после первого этапа ревизионного эндопротезирования – установки артикулирующего спейсера

Через 10 недель после выписки, перед вторым этапом ревизии, показатели анализов крови: СОЭ – 2 мм/час, пресепсин – 220 пг/мл, Д-димер – 1412 нг/мл и СРБ – 8,1 мг/л. В пунктате правого коленного сустава цитоз - 175 клеток в 1 мкл, пунктаты стерильные. В сентябре 2018 г. выполнено ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава, с использованием двух порций костного цемента (DePuy CMW 3G 20,0 г) и добавлением 4,0 г ванкомицина установлены тибиальный и бедренный компоненты фирмы Zimmer LCCK, эндопротез надколенника Zimmer (Рисунок 27).



Рисунок 27. Рентгенограмма правого коленного сустава пациента М. в двух проекциях после второго этапа ревизионного эндопротезирования – установки постоянного эндопротеза.

В течение 12 месяцев после второго этапа жалобы на боли в правом коленном суставе возобновились, появилась хромота, при ходьбе пациент вынужден использовать дополнительную опору. Консервативное лечение по месту жительства было неэффективным, он обратился в Центр, где была выполнена пункция правого коленного сустава. Выявлены высокий цитоз (11560 клеток в 1 мкл), содержание нейтрофилов - 94%, лимфоцитов - 2%, моноцитов - 4%. Микробиологическое исследование выявило во всех пунктатах рост MRSE  $10^4$  КОЕ/мл. В анализах крови: увеличение СОЭ (18 мм/час), повышение СРБ (16 мг/л). На основании данных результатов диагностирован рецидив ППИ правого коленного сустава.

Пациент обсужден на заседании комиссии по скелетно-мышечной инфекции Центра, принято решение о повторной ревизионной операции. В марте 2021 г. выполнена повторная санация правого КС: удаление эндопротеза, дебридмент, установка артикулирующего спейсера (перестерилизованного бедренного компонента Zimmer NexGen LPS, большеберцовая полиэтиленовая прокладка с покрытием ДУ-ЛУП-Аg+) (Рисунок 28).



Рисунок 28. Контрольные рентгенограммы правого коленного сустава пациента М. после установки спейсера: а - прямая проекция, б – боковая проекция

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением, пациент выписан в стандартные сроки с назначением патоген-специфичной антибактериальной терапии.

С целью профилактики ППИ использовались компоненты с покрытием двумерно-упорядоченного линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром.

При поступлении на второй этап хирургического лечения ППИ были проведены лабораторно-инструментальные обследования: в анализах крови маркеры воспаления отсутствуют, в пунктате правого КС цитоз составил 620 клеток в 1 мкл, при микробиологическом исследовании – пунктаты стерильные.

В апреле 2021 г. выполнено ревизионное ЭП правого КС протезом фирмы Zimmer NexGen RHK (Рисунок 29).



а

б

Рисунок 29. Контрольные рентгенограммы правого коленного сустава пациента М. после имплантации постоянного эндопротеза: а – прямая проекция; б – боковая проекция

При обследовании пациента спустя 6 мес. после операции рентгенологических признаков нестабильности или миграции компонентов эндопротеза не выявлено. Послеоперационный рубец без признаков воспаления. Объем движений в правом КС: сгибание до 100°, разгибание полное. Функциональные результаты: оценка функции по шкалам KSS Knee Score и Functional Score – 74 и 72 баллов; боль по ВАШ – 2 балла; оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D-5L – 0,819; оценка качества жизни по данному опроснику – 85 баллов. Опорная нагрузка на правую нижнюю конечность в полном объеме. Пациент приступил к работе. Рецидива через 2 года после операции нет.

#### 4.4. Динамика функции сустава, качества жизни и болевого синдрома у пациентов с перипротезной инфекцией

Функциональное состояние при равных исходных показателях после второго этапа лечения ППИ и в среднесрочном послеоперационном периоде было более благополучным в основной группе. Болевой синдром в послеоперационном периоде быстрее регрессировал в основной группе, в основном за счет того, что в данной группе были редкими рецидивы заболевания.

В группах проведена оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-5L. Тестирование показало преимущество основной группы перед контрольной группой по качеству жизни и общему самочувствию по опроснику EQ-5D-5L (Таблица 29).

**Таблица 29** – 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	91,4±7,3 90 {90-95}	74,0±21,2 80 {70-90}	<0,001

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

Положительная динамика лабораторных показателей сопровождалась улучшением клинической картины.

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 30, Таблица 31).

**Таблица 30** – Функциональное состояние тазобедренного сустава по шкале HHS на этапах лечения у пациентов с ППИ

Показатель, единицы измерения	Основная группа	Контрольная группа	Р**
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: \* - статистическая значимость различий по сравнению с первым этапом исследования по критерию Вилкоксона с  $p < 0,050$ ; \*\* - значимость различий между группами оценена по методу Манна-Уитни.

**Таблица 31** – Функциональное состояние коленного сустава, динамика боли и результаты обследования по опроснику KSS у пациентов, не имевших рецидива ППИ

Показатель, единицы измерения	Этапы лечения	Основная подгруппа	Контрольная подгруппа	Р**
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: \* - статистическая значимость различий по сравнению с первым этапом исследования по критерию Вилкоксона с  $p < 0,050$ ; \*\* - значимость различий между группами оценена по методу Манна-Уитни.

Болевой синдром перед первым и вторым этапами лечения был сопоставим в основной и контрольной группах при протезировании и ТБС, и КС (Таблица 32). Однако среднесрочные результаты были значительно лучшими в основной группе.

**Таблица 32** – Динамика боли по ВАШ в группах исследования, баллы

Этап лечения	Основная подгруппа	Контрольная подгруппа	p**
ТБС			
Перед I этапом	7,8±2,0 8 {7-8,5}	7,7±1,4 8 {7-9}	0,932
Перед II этапом	5,0±1,3 5 {4-6}	5,6±1,4 5 {5-6}	0,079
Через 2 года после II этапа	1,5±0,9* 1 {1-2}	3,5±2,5* 3 {2,5-4,5}	<0,001
КС			
Перед I этапом	7,8±0,9 8 {7-9}	8,1±1,4 8 {7-9}	0,556
Перед II этапом	5,2±1,0 5 {4-6}	6,0±1,7* 5 {5-7}	0,080
Через 2 года после II этапа	1,6±1,0* 1 {1-2}	4,2±2,9* 3 {2-5,5}	<0,001
ТБС+КС			
Перед I этапом	7,8±2,0 8 {7-8,5}	7,7±1,4 8 {7-9}	0,532
Перед II этапом	4,9±1,5 5 {4-6}	5,3±1,0 5 {5-6}	0,067
Через 2 года после II этапа	1,5±1,0* 1 {1-2}	3,0±0,9* 3 {1-4}	<0,001

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с первым этапом исследования по критерию Вилкоксона с  $p < 0,050$ ; \*\* - значимость различий между группами оценена по методу Манна-Уитни.

При качественной оценке результатов по шкалам NHS и KSS также значительное преимущество имели пациенты основной группы (Таблица 33).

**Таблица 33** – Двухлетние результаты лечения ППИ по функциональным 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 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),  $p < 0,001$ . Если оценивать суммарно долю отличных и хороших результатов, в основной группе также получены лучшие результаты: 97,5% (39/40) против 85,3% (27/32),  $p = 0,045$ .

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),  $p = 0,003$ .

В объединенной группе ТБС+КС доля отличных и хороших результатов в основной группе составила 97,1%, в контрольной – 77,2% ( $p < 0,001$ ).

Оценка состояния здоровья и качества жизни по опроснику EQ-5D-5L показала преимущество основной группы по 100-балльной шкале качества жизни

и интегральной оценке EQ-5D-5L в долях от единицы в основных подгруппах ТБС и КС (Таблица 34, Таблица 35). В первом разделе опросника использовались несколько шкал. Проведенный анализ показал лучшую подвижность и меньшую боль в основной группе ТБС.

**Таблица 34** – Состояние здоровья по опроснику EQ-5D-5L при ППИ тазобедренного сустава, баллы

Шкала опросника	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=34)	P*
Подвижность	1,33±0,54	1,86±0,85	0,017
Уход за собой	1,15±0,51	1,43±0,78	0,241
Привычная повседневная деятельность	1,42±0,61	1,66±0,73	0,227
Боль/дискомфорт	1,12±0,42	1,54±0,82	0,045
Тревога/депрессия	1,21±0,42	1,17±0,38	0,778

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

**Таблица 35** – Состояние здоровья при ППИ КС по опроснику EQ-5D-5L, баллы

Шкала опросника	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=23)	P*
Подвижность	2,1±1,1	2±1,1	0,740
Уход за собой	1,8±1,2	1,7±1	0,451
Привычная повседневная деятельность	1,8±1,2	1,8±0,9	0,260
Боль/дискомфорт	2,1±1,3	2,1±1,1	0,441
Тревога/депрессия	1,7±1,1	1,8±0,9	0,469

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

Во многом сходная картина наблюдалась и при лечении ППИ коленного сустава. Здесь не удалось выявить различий по отдельным шкалам в отличие от

группы пациентов с ППИ ТБС. Предстояло проанализировать возможные причины неудач в лечении ППИ КС.

Лучшая эффективность лечения в основной группе по шкалам подвижности и боли/дискомфорта подтверждена результатами качественного анализа. В основной группе статистически значимо чаще регистрировались отличные результаты (1 балл по опроснику) по шкале подвижности опросника EQ-5D-5L: 77,1% против 45,6%,  $p < 0,001$  (Рисунок 30).

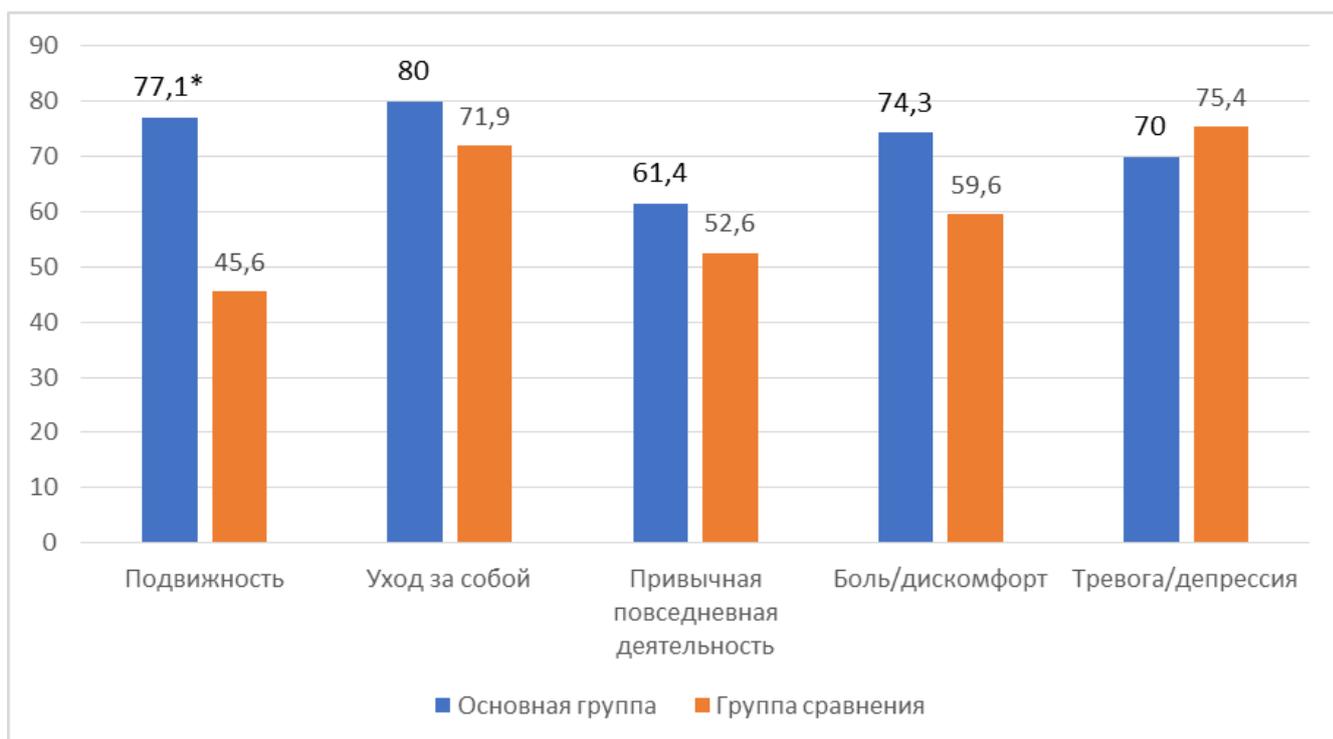


Рисунок 30. Доля отличных результатов по шкалам опросника EQ-5D-5L в группах лечения при ППИ; \* – достоверность различий между группами с  $p < 0,001$

В основной группе достоверно чаще отмечались хорошие и отличные результаты по шкале подвижности – 88,6% против 71,9% в группе сравнения ( $p = 0,017$ ) (Рисунок 31).

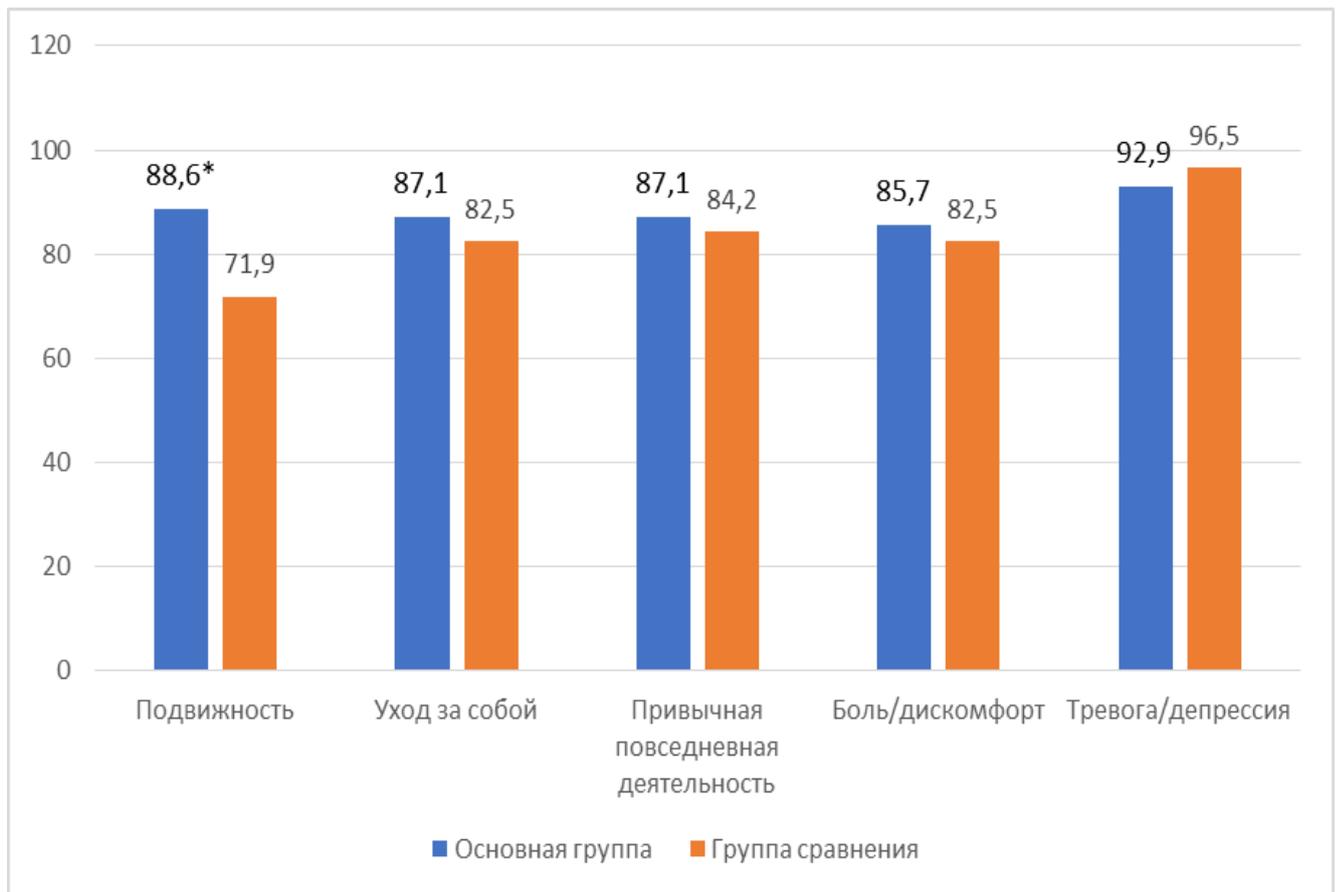


Рисунок 31. Доля хороших и отличных результатов по шкалам опросника EQ-5D-5L в группах лечения при ППИ; \* - достоверность различий между группами с  $p < 0,05$

Как видно, наибольшие различия между группами пациентов без рецидива ППИ по опроснику качества жизни отмечаются по шкале боли. Это подтверждено лучшей функцией сустава по функциональным шкалам и меньшим болевым синдромом по ВАШ.

#### 4.5. Резюме

Результаты клинической части диссертационного исследования демонстрируют, что группу риска рецидива ППИ составляют пациенты с повторными оперативными вмешательствами, рецидивирующей /персистирующей стадией ППИ - (ВЗ по классификации Т. Винклер с соавт., 2018).

Использование спейсера с разработанным покрытием позволяет достоверно снизить частоту рецидивов ППИ при инфекции КС и ТБС, снизить количество койко-дней, проведенных в стационаре, а также промежуток между первым и вторым этапом лечения.

Более эффективная ликвидация ППИ в основной группе способствует улучшению функционирования протезированного сустава. У пациентов, которым были установлены компоненты спейсера с предлагаемым покрытием, достигнуты лучшие результаты функции КС и ТБС, качества жизни по опроснику EQ-5D-5L, менее выраженный болевой синдром по ВАШ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перипротезная инфекция является актуальной проблемой эндопротезирования как по частоте встречаемости, так и по трудности лечения. По данным литературы, частота ППИ составляет 8,1% при эндопротезировании КС [31] и 8,8% – при замене КС и ТБС [270]. Другой стороной проблемы является высокая частота рецидивов ППИ. Так, мета-анализ 11 крупных исследований, проведенных в 2016-2021 гг., показал частоту рецидивов ППИ в диапазоне от 4 до 17% [185].

До настоящего времени отсутствуют рандомизированные исследования с анализом эффективности лечения ППИ. Проведенные исследования не дают четких представлений о лечебной тактике, что во многом объясняется наличием множества факторов, влияющих на развитие и течение инфекционного процесса: сопутствующая патология, вредные привычки и т.д.; характер возбудителя (вид, резистентность к антибиотикам); оснащенность лечебного учреждения; квалификация хирурга и другие [14, 15, 37].

Успех лечения напрямую зависит от своевременной диагностики ППИ, идентификации возбудителя, эффективной антибактериальной терапии и тактики хирургического лечения [19].

Сложность идентификации возбудителя (в нашем исследовании возбудитель идентифицирован у 86,6% пациентов), возможность формирования микст-инфекции, резистентность возбудителя, сложность антибактериального воздействия на формирующийся микробиом побуждают к поиску новых путей воздействия на патогены. Выбор покрытия спейсера является одной из важнейших сторон решения этой проблемы, позволяя добиться клинического успеха и снижения частоты рецидивов. Одним из элементов такого покрытия может быть серебро.

Данных о фармакокинетике и профиле безопасности исследованных соединений серебра *in vitro* достаточно, но имеется небольшое количество исследований *in vivo*, которые подтверждают антибактериальную эффективность в клиническом исследовании [144].

Сотрудниками ФГБУ ФЦТОЭ (г. Чебоксары) в сотрудничестве с вузами России и Белоруссии разработан новый серебросодержащий материал для покрытия спейсеров на первом этапе стандартного двухэтапного ревизионного вмешательства [74]. Используемый метод получения покрытий характеризуется высокой производительностью и простотой осуществления.

В соответствии с требованиями к использованию новых материалов необходимо изучение антимикробной эффективности изучаемого материала *in vitro*, оценка безопасности материала *in vivo* в эксперименте и на конечном этапе – оценка клинической эффективности применения спейсеров с данным покрытием. Все этапы проведены в рамках данного исследования.

В ходе экспериментального этапа настоящего исследования изучена антибактериальная активность различных АПП в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853. Показано отсутствие роста бактерий на изучаемом покрытии на расстоянии менее 1 мм от покрытия (см. Таблица 13).

Покрытие ДУ-ЛУП-Ag+ обладало выраженной поверхностной бактерицидной активностью в отношении включенных в исследование микроорганизмов (*S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* P-142) – индексы бактерицидности составили 98,7-99,0% (Таблица 14).

Выявлена способность покрытия ДУ-ЛУП-Ag+ полностью предотвращать формирование микробных биопленок. Показана высокая механическая устойчивость серебросодержащего покрытия с сохранением высокого уровня поверхностной бактерицидной активности даже после продолжительной абразивной обработки. Результаты показали снижение массы красителя, сорбированного биопленкой *P. aeruginosa* более чем в 10 раз по сравнению с другими образцами (Таблица 15).

Особенно важен тот факт, что покрытие эффективно в отношении резистентных штаммов микроорганизмов. Серебросодержащее покрытие практически полностью подавляло формирование биопленок штаммами MRSA (Рисунок 13).

Необходимо отметить и универсальность антибактериального действия изучаемого покрытия в отношении различных микроорганизмов, в том числе с наличием устойчивости к антибактериальным препаратам.

До клинического изучения покрытия было необходимо убедиться в его безопасности, отсутствии местной аргирии и клеточной токсичности. По результатам эксперимента по биологической совместимости не выявлено различий в росте крысиных фибробластов и человеческих клеток линии HaCaT на поверхности без покрытия и с изучаемым покрытием (Рисунок 15).

Таким образом, в ходе решения задачи 1 изучена антибактериальная и поверхностная бактерицидная активность оригинального покрытия с двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, данных за цитотоксичность покрытия не найдено.

Задача 2 состояла в обосновании использования покрытия для лечения ППИ. Покрытие при этом можно наносить как на металлическую, так и полиэтиленовую поверхность компонентов спейсера. (приложение 4).

Целью задачи 3 служило выявление возможных факторов риска рецидива ППИ по данным контрольной группы. В нашем исследовании частота рецидивов в контрольной группе отмечена у 17,1% пациентов при ППИ ТБС и у 25,8% – при ППИ КС, суммарно – 20,8%, что сопоставимо с данными литературы. Так В.В. Павлов с соавторами (2019) сообщают о 19,5% рецидивов при лечении ППИ ТБС и КС [56].

На тот факт, что уровень рецидива ППИ остается значительным (9,8% случаев для тазобедренного и 16,7% случаев для коленного суставов), указывают А.М. Ермаков с соавторами (2018) [29]. В исследовании В.А. Иванцова с соавторами (2018) сообщается о 14,4% неудовлетворительных результатов при ППИ КС [31].

Частота рецидивов ППИ ТБС в исследовании F. Schwołow с соавторами (2022) составила 14,4% при среднем периоде наблюдения 8,0 лет [250]. Безрецидивная выживаемость имплантатов КС и ТБС составила 77% через 1 год и 38% через 5 лет [260]. Всем этим пациентам проведено стандартное двухэтапное ревизионное

эндопротезирование. Одним из факторов, объясняющих разбросы в доле рецидивов в исследованиях, могут быть разные сроки наблюдения.

Часть рецидивов произошла после проведения второго этапа хирургического лечения. У лиц, у которых произошел рецидив, отмечались высокие показатели СОЭ, СРБ и процентного содержания нейтрофилов в пунктате. Это могло свидетельствовать о вялотекущей ППИ даже при отсутствии клинических проявлений (Таблица 18).

С помощью ROC анализа найден уровень показателей воспаления перед вторым этапом лечения, при наличии которых увеличивалась частота рецидива: СОЭ – более 31 мм/ч, уровень СРБ - выше 13 мг/л. Эти показатели являются наиболее доступными и часто определяемыми.

Совместное определение СОЭ (>30 мм/ч) и СРБ (>10 мг/мл) обладает высокой чувствительностью (96%) и низкой специфичностью (56%) [265]. В нашем случае после санационного этапа специфичность данных показателей оказалась высокой: 84,2% для СОЭ и 87,7% для СРБ. В то же время СОЭ обладало и высокой чувствительностью – 83,3%.

Значимость повышенного СОЭ важна, поскольку около трети пациентов с хронической ППИ могут иметь нормальные значения данного показателя [228]. Полученные данные об уровнях СРБ и СОЭ как факторах риска рецидива ППИ с помощью ROC-анализа практически совпадают с теми уровнями, которые используются для диагностики ППИ.

Суммирование балльных критериев диагностики ППИ: СРБ – 2 балла, СОЭ – 1 балл, увеличение доли нейтрофилов в пунктате – 3 балла, в сумме дают 6 баллов, что служит основанием для диагностики ППИ (Таблица 11). Повышенные показатели воспаления даже при нормальном пунктате могут свидетельствовать о сохранении инфекции и, соответственно, повышенном риске рецидива у таких пациентов.

Еще одним фактором риска рецидива явилась стадия В3 хронической ППИ – персистирующая или рецидивирующая ППИ, более тяжелая, чем стадии В1 и В2 (Таблица 19), что также объяснимо.

Других возможных факторов риска нами не доказано. В исследуемых группах встречались пациенты с повторным вмешательством на суставе в анамнезе, однако оценка этого фактора риска не была статистически значимой (Таблица 20), хотя есть данные об увеличении частоты развития ППИ при ревизионном вмешательстве на суставах нижних конечностей [195, 152]. Нами не найдено различий по повышенной частоте сопутствующей патологии среди лиц с рецидивом ППИ, хотя такие сведения в литературе публиковались [68].

Задачей 4 было изучение эффективности спейсера с новым покрытием на saniрующем этапе исследования, а также в ходе двухлетнего наблюдения после реэндопротезирования.

Надо сказать, что в большинстве исследований снижение частоты рецидива даже в 1,5-2 раза не имело статистической значимости только из-за небольшого количества наблюдений. Это подтверждается данными М. Fiore с соавторами (2021), где в метаанализе 19 исследований с использованием покрытий, содержащих серебро получено статистически значимое снижение частоты рецидивов ППИ до 13,7% против 29,2% без применения серебряного покрытия [145].

В нашем исследовании в основной группе рецидив ППИ ТБС в течение двухлетнего наблюдения зарегистрирован у 1 пациента (2,4%), в контрольной группе – у 7 пациентов (17,1%)  $p=0,026$ , причем удельный вес рецидивов ППИ ТБС при использовании нового покрытия спейсера снизился в 7,1 раза (Таблица 26).

В основной группе ППИ КС рецидив ППИ в течение двухлетнего наблюдения зарегистрирован у одного пациента (3,1%), в контрольной группе – у 8 пациентов (25,8%),  $p=0,017$ , причем удельный вес рецидивов ППИ КС при использовании нового покрытия спейсера снизился в 8,3 раза (Таблица 26). Сроки наблюдения у всех пациентов составили 2 года.

Различия по частоте рецидивов были выявлены уже в ходе saniрующего этапа. До ревизии в основной группе частота рецидивов составляла 2,8%, в контрольной – 11,1%,  $p=0,049$ , а после проведения второго этапа

резэндопротезирования в основной группе рецидивов не отмечалось, в контрольной группе частота рецидивов составила 9,7%,  $p=0,007$ .

Более короткие сроки госпитализации отражают лучшую ликвидацию инфекционного агента (Таблица 27). Также в основной группе интервал между первым и вторым этапами оперативного лечения оказался меньшим.

Задачей 5 было изучение качества жизни, функции суставов и болевого синдрома в ходе двухлетнего наблюдения за пациентами после второго этапа резэндопротезирования.

В нашем исследовании лучшие результаты функции коленного и тазобедренного суставов наблюдались в основной группе. Это свидетельствовало об ускоренной элиминации (разрешении инфекции) при использовании серебряного покрытия, лучшем восстановлении периартикулярных тканей, что, в конечном счете, может отразиться на восстановлении функции суставов.

При ППИ ТБС у пациентов с исследуемым покрытием спейсера функция сустава по шкале NHS были лучше, а болевой синдром ниже, чем в контрольной группе (Таблица 30). При качественной оценке результатов шкалы NHS значительное преимущество также имела группа с серебряным покрытием спейсера (Таблица 33). Доля отличных результатов была достоверно выше в основной группе – 60,0% против 20,6% в контрольной группе,  $p<0,001$ . Доля отличных и хороших результатов в основной группе также была выше: 97,5% против 85,3% в контрольной группе,  $p=0,045$ .

При лечении ППИ коленного сустава доля хороших и отличных результатов по шкале KSS была достоверно выше в основной – 96,7% (29/30) против 65,2% в контрольной группе (15/23),  $p=0,003$  (Таблица 33). Различия по доле отличных результатов не были статистически значимыми: 36,7% в основной группе, 26,1% - в контрольной группе,  $p=0,413$ .

Улучшение функции сустава, вполне естественно, положительно влияет на КЖ и может подтверждать эффективность лечения ППИ [142]. Так, Cahill J.L. et al. (2008) сообщили, что у пациентов, у которых не было развития ППИ после протезирования показатель КЖ был выше, чем пациенты, у которых ППИ

разрешилась [118]. Снижение КЖ при развитии ППИ подтверждается исследованием Poulsen N.R. et al. (2018), в котором у пациентов с рецидивом ППИ был более низкий балл, чем у пациентов, с разрешением ППИ после двухэтапной ревизии [232]. В нашем случае показатели КЖ по 100-бальной шкале были более высокими у пациентов основной группы (Таблица 29).

Следовательно, не только отсутствие рецидива, но и функция протезированного сустава, КЖ и менее выраженный болевой синдром могут являться индикаторами качественного лечения ППИ КС и ТБС. Так, по итогам нашего исследования, болевой синдром по ВАШ был менее выраженным в основной группе с ППИ указанных суставов (Таблица 32).

По современным представлениям, качество жизни может отражать эффективность лечения ППИ. Например, в 2010 г. S.I. Oussedik и et al. были первыми, кто продемонстрировал значительное улучшение качества жизни при одноэтапном лечении ППИ ТБС по сравнению с двухэтапным [216].

В исследовании P.M. Preobrazhensky et al. (2019) показано, что применение артикулярных спейсеров вместо стационарных при ППИ КС дает более высокие средние значения KSS и функциональных показателей по сравнению с пациентами со статическими спейсерами [233].

Применение нашего покрытия в лечении ППИ суставов нижних конечностей позволяет достичь результата даже у пациентов с иммунодефицитом (клинический пример 1), с рецидивом ППИ в анамнезе (клинический пример 2). Учитывая все сложности лечения, немногочисленность групп исследования, повысить достоверность и значимость полученных данных возможно и необходимо в более крупном клиническом исследовании.

В свою очередь высокая антимикробная активность разработанного покрытия говорит о возможности его применения для эндопротезов суставов и при первичном протезировании в группах высокого риска. Это может значительно снизить риск развития ППИ, позволит улучшить выживаемость эндопротеза в случае развития инфекции и оправдывает затраты на его производство и использование изучаемого покрытия для эндопротезов.

Дальнейшая работа над темой приведет к увеличению информационной базы с возможностью построения математических моделей в выборе факторов, влияющих на результаты лечения.

## 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 санлирующего 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 сокращений**

АПП – алмазоподобное покрытие

ДУ-ЛУП - двухмерно упорядоченный линейно-цепочечный углерод

ДУ-ЛУП-N+ - соединение ДУ-ЛУП с азотом

ДУ-ЛУП-Ag+ - соединение ДУ-ЛУП с серебром

КЖ – качество жизни

КОЕ - колониобразующая единица

КС – коленный сустав

ЛУП - линейно-цепочечный углерод

УЗИ – ультразвуковое исследование

МПК – минимальная подавляющая концентрация

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПММА - полиметилметакрилат

ППИ – перипротезная инфекция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТБС – тазобедренный сустав

KSS – Knee Society Score

HHS – Harris Hip Score

MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк

MRSE - метициллинрезистентный эпидермальный стафилококк

АА – антимикробная активность

ИБ – индекс бактерицидности

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акулова, А.И. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России / А.И. Акулова, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56(3). – С. 351-355.
2. Андреева, Т.М. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого- ортопедической помощи населению России в 2017 году / Т.М. Андреева, Е.В. Огрызко, М.М. Попова // М.: НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; 2018. С. 131
3. Афиногентова, А.Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса / А.Г. Афиногентова, Е.Н. Даровская // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3 (61). – С. 119-125.
4. Бабаев, В.Г. Пленки линейно-цепочечного углерода – упорядоченные ансамбли квантовых нитей – материал для наноэлектроники / В.Г. Бабаев, Н.Д. Новиков, М.Б. Гусева [и др.] // Нанотехнологии: разработка, применение. – 2010. – №1. – С. 53-68.
5. Байматов, Р.А. Биопленка – как форма существования микроорганизмов / Р.А. Байматов, З.А. Нурузова, З.Н. Эргашева // Re-health journal. – 2019. – № 3. – С. 58-68.
6. Беляев, Л.В. Исследование структуры и свойств покрытий на основе линейно-цепочечного углерода для полимеров медицинского назначения / Л.В. Беляев, В.Е. Ваганов, В.Д. Кочаков [и др.] // Перспективные материалы. – 2013. – №3. – С. 41-46.
7. Божкова, С.А. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA / С.А. Божкова, Е.М. Гордина, М.А. Марков [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27. – № 2. С. 54-64.
8. Божкова, С.А. Перипротезная инфекция коленного и тазобедренного суставов — можно ли сравнивать результаты лечения? / С.А. Божкова, П.М. Преображенский, А.А. Кочиш и др. // Травматология и ортопедия России. – 2023. - №29(4). – С. 5-13.

9. 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.
10. Божкова, С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2011. №3. – С. 126-136. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-126-136.
11. Божкова, С.А. Ортопедическая имплант-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, М.В. Краснова, А.Н. Рукина // Травматология и ортопедия России. – 2013. –№ 4(70). – С. 6-15.
12. Божкова, С.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита / С.А. Божкова, А.А. Новокшенова, В.А. Конев // Травматология и ортопедия России. – 2015. – №3 (77). – С. 92-103.
13. Борисова, Л.В. Диагностически значимые отличия асептической и септической нестабильности компонентов эндопротеза при артропластике крупных суставов / Л.В. Борисова, Н.Н. Пчелова, С.Н. Дидиченко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №10. – С. 122-126.
14. Борисова, Л.В. Причины возникновения инфекционных осложнений после артропластики тазобедренных суставов и мероприятия по их снижению / Л.В. Борисова, Н.С. Николаев, Е.В. Преображенская [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2018. – №2 (32). – С.9-14. doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.9-13
15. Борисова, Л.В. Кровотечение и тромбоз: дисбаланс гемостаза как предиктор развития инфекционных осложнений после протезирования крупных суставов / Л.В. Борисова, Н.С. Николаев, Н.Н. Пчелова, Е.А. Любимов //

- Кафедра травматологии и ортопедии. – 2019. – №1 (35). – С. 5-10. doi: 10.17238/issn2226-2016.2019.1
16. Боровиков, В.П. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов: 2-е изд. / В.П. Боровиков // Питер, 2003. – 688с.
  17. Вакуленко, А.В. Шкалы количественной оценки состояния пациента при последствиях травм и заболеваниях тазобедренного сустава / А.В. Вакуленко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2017. – №2. – С. 66-69.
  18. Вильямс, Д.Ф. Имплантаты в хирургии: пер. англ. / Д.Ф. Вильямс, Р. Роуф // М.: Медицина, 1978. – 552 с.
  19. 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 (79). – С. 33-45.
  20. Волошин, В. П. Результаты хирургического лечения глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В. П. Волошин, А. В. Еремин, С. А. Ошкуков // Практическая медицина. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 67–70.
  21. Гладких, П.Г. Эффект наночастиц серебра в отношении биопленок микроорганизмов (литературный обзор) / П.Г. Гладких // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effekt-nanochastits-serebra-v-otnoshenii-bioplenok-mikroorganizmov-literaturnyy-obzor> (дата обращения: 15.11.2022).
  22. Гланц Стентон (Stanton A. Glantz). Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). – М.: Практика, 1998. – 459 с.
  23. Гоголинский, К.В. Исследование механических свойств покрытий на основе линейно-цепочечного углерода для медицинских применений / К.В. Гоголинский, Л.В. Беляев, В.Е. Ваганов [и др.] // Восьмая Международная конференция «Углерод: фундаментальные проблемы науки, материаловедение, технология», 25-28 сентября 2012, г. Троицк. – С.127-133.
  24. Дмитров, И.А. Диагностика и лечение перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава (обзор литературы). Вестник

- медицинского института «РЕАВИЗ» / И.А. Дмитриев, Н.В. Загородний, В.Н. Оболенский [и др.] // Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2022. – №12(6). – С. 86–102.
25. Ефименко, Н.А. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе / Н.А. Ефименко // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 2. – С. 15–17.
26. Захаров, А.В. Исследование активности наночастиц серебра *in vitro* и *in vivo* в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* / А.В. Захаров, А.Л. Хохлов // Вестник ВолГМУ. – 2018. – №3(67). – С. 43-46.
27. Захарова, Н.М. Особенности местной воспалительной реакции в области хирургического вмешательства при эндопротезировании крупных суставов / Н.М. Захарова, И.С. Шатохина, В.П. Волошин [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2012. – №27. – С. 14-18.
28. Зубрицкий, В.Ф. Лечение глубокой инфекции зоны эндопротезирования коленного сустава с применением временного спейсера / В.Ф. Зубрицкий, Ю.А. Козлов // Материалы научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии». – Курск, 2011. - С. 85
29. Ермаков, А.М. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов / А.М. Ермаков, Н.М. Ключин, Ю. Абабков [и др.] // Гений ортопедии. – 2018. – №3. – С. 321-326.
30. Ермаков, А.М. Одноэтапное ревизионное эндопротезирование при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава / А.М. Ермаков, Н.М. Ключин, Ю.В. Абабков [и др.] // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 72–76.
31. Иванцов, В.А. Лечение глубокой перипротезной инфекции коленного сустава / В.А. Иванцов, В.В. Лашковский, И.П. Богданович, С.Н. Лазаревич // Журнал Гродненского ГМУ. – 2018. – №1. – С. 96-100. URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-glubokoy-periproteznoy-infektsii-kolennogo-sustava> (дата обращения: 21.11.2022).
32. Казбанов, В.В. Особенности биосовместимости и перспективы применения титановых имплантатов с алмазоподобными покрытиями на основе модифицированного углерода / В.В. Казбанов, М.С. Баталов, А.А. Вишневецкий // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №2. – С. 16-23.
  33. Каминский, Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л.С. Каминский // Л.: Медицина, 1964. – 251 с.
  34. Карбышева, С.Б. D-лактат – маркер бактериального воспаления нативных и протезированных суставов / С.Б. Карбышева, Л.Г. Григоричева, И.В. Жильцов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2017. – № 23(2). – С. 6-14.
  35. Кириченко, М.С. Разработка адаптивного алгоритма оценки информативности динамических признаков для обработки и анализа изображений / М.С. Кириченко, С.В. Панин // Вычислительные технологии. – 2005. – № 1 (10). – С. 58–70.
  36. Корнилов, Н.Н. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011-2013 годы / Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба, А.С. Филь, Ю.В. Муравьева // Травматология и ортопедия России. – 2015. – №1. – С. 136-151.
  37. Кочиш, А.А. Совершенствование периоперационного ведения пациентов при saniрующих операциях по поводу перипротезной инфекции в области тазобедренного сустава / А.А. Кочиш, С.А. Божкова, В.А. Артюх [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27. – № 1. – С. 143-152.
  38. Кузьмин, И.И. Проблема инфекционных осложнений в эндопротезировании суставов / И.И. Кузьмин, М.П. Исаева. // Владивосток: Дальнаука, 2006. – 123 с.
  39. Куковенко, Г.А. Важность выполнения алгоритма диагностики поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров, С.С. Алексеев, Г.Л. Сорокина, Л.Р. Иваненко, Н.Е. Ерохин,

- А.В. Музыченков, В.Ю. Мурылев // Травматология и ортопедия России. – 2019. - №25(4). – С. 75-87
40. Куропаткин, Г.В. Костный цемент в травматологии и ортопедии. - 2-е изд., доп. и перераб. / Г.В. Куропаткин, И.Ф. Ахтямов // Казань: ТаГраф, 2014. - 188 с.
41. Линник, С.А. Лечение перипротезной инфекции тазобедренного сустава / С.А. Линник, Г.Е. Афиногенов, А.Г. Афиногенова [и др.] // В сборнике: VI Пироговский травматологов форум ортопедов, посвящённый 50-летию кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова. Сборник материалов форума. Казань, 2021. – С. 96.
42. Маллин, Д.А. Использование линейно-цепочного углеродного покрытия с целью защиты полимерных протезов барабанной перепонки от разрешения и иммунологических реакции / Д.А. Маллин, Ю.Г. Александров, Н.Д. Новиков // Нанотехника. – 2007. – № 2. – С. 64-69.
43. Малюченко, Л.И. Случай лечения грибковой перипротезной инфекции с применением имплантата с углеродным покрытием / Л.И. Малюченко, Н.С. Николаев, Л.В. Любимова [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2022. – №12(6). – С. 119–126. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.CASE.1>
44. Мурылев, В.Ю. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.Ю. Мурылев, Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров [и др.] // Врач. – 2018. – №29(3). – С.17–22.
45. Мурылев, В.Ю. Диагностика глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В.Ю. Мурылев, А.И. Руднев, Г.А. Куковенко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2022. – №28 (3). – С. 123-135.
46. 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.

47. Надеев, А.А. Методика временного замещения имплантатов при ревизии нагноившихся эндопротезов коленного и тазобедренного суставов / А.А. Надеев, Ж. Фитцек, В. Горбачев [и др.] // Клиническая геронтология. – 2008. – № 2. – С. 47-52.
48. Николаев, Н.С. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции / Н.С. Николаев, Л.В. Любимова, Н.Н. Пчелова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – №25(4). – С. 98-108.
49. Николаев, Н.С. Оптимальные методы лечения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях / Н.С. Николаев, Л.В. Борисова, С.Н. Дидиченко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2015. – №10. – С.56-61.
50. Николаев, Н.С. Практические рекомендации по диагностике имплант-ассоциированной инфекции при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях / Н.С. Николаев, Л.В. Борисова, Н.Н. Пчелова [и др.] // Медицинский Альманах. – 2016. – №3 (43). – С.40-45.
51. Николаева, А.В. Современные аспекты организации работы по профилактике перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов / А.В. Николаева, Л.В. Борисова, Н.С. Николаев, Е.В. Осипова // Общественное здоровье и здравоохранение – 2016. – №4. – С.35-41.
52. Николаев, Н.С. Комплексный подход к проблеме инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов / Н.С. Николаев, А.В. Николаева, Н.Н. Пчелова, Л.В. Борисова // Вестник академии наук Молдовы. Медицина. – 2017. - №3 (55). – С. 341-346.
53. Новиков, Н.Д. SP-углерод и медицина. История, успехи, и потенциальные возможности / Н.Д. Новиков, В.Г. Бабаев, М.Б. Гусева [и др.] // Нанотехника. – 2007. – № 10. – С. 57-63.
54. Норкин, И.А. Исходы хирургического лечения инфекционных осложнений тотального эндопротезирования крупных суставов / И.А. Норкин, С.П.

- Шпиняк, М.В. Гиркало, А.П. Барабаш // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 3. – С. 67-72.
55. Оноприенко, Г.А. Хирургическое лечение больных с инфицированием эндопротезов тазобедренного и коленного суставов / Г.А. Оноприенко, А.В. Еремин, К.И. Савицкая [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – № 3. – С. 39-45.
56. Павлов, В.В. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции / В.В. Павлов, Н.В. Петрова, Т.У. Шералиев // Травматология и ортопедия России. – 2019. – №4. – С. 109-116.
57. Патент RU 2460797. Способ получения композиции, содержащей коллоидное наносеребро или нанозолото / Де Виндт В., Веркаутерен Т., Вестрате В.; заявители и патентообладатели. Дата заяв. 10.08.2010 дата публикации 10.09.2012 Бюл. № 25
58. Патент RU 88532. Артикулирующий спейсер коленного сустава Резник Л.Б., Дзюба Г.Г., Зинкин И.А.: 2009. Бюл. № 32.
59. Патент RU 2009124552. Способ армирования артикулирующего спейсера коленного сустава. Резник Л.Б., Дзюба Г.Г., Зинкин И.А. 2011. Бюл. № 1.
60. Патент RU 136702. Спейсер коленного сустава. Ахтямов И.Ф., Кудрявцев А.И., Гильмутдинов И.Ш., Загидуллин М.В. 2014. Бюл. № 2.
61. Патент RU 2317022. Способ лечения гнойного артрита, развившегося после тотального эндопротезирования коленного сустава. Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., Новосёлов К.А. [и др.]. 2008. Бюл. № 5.
62. Патент RU 127619. Тиббиальный компонент артикулирующего спейсера коленного сустава и форма для его интраоперационного изготовления. Гиркало М.В., Норкин И.А., Клочков М.А., Шпиняк С.П., Помошников С.Н. 2013. Бюл. № 13.
63. Перипротезная инфекция в области крупных суставов конечностей: клинические рекомендации. Москва, 2016
64. Перспективы народонаселения мира. Официальный сайт ООН. Дата обращения 10.10.2021 <https://population.un.org/wpp/>

65. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб., и доп. /А.Петри, К. Сабина // М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 216 с.
66. Пичхадзе, И.М. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава / И.М. Пичхадзе, К.А. Кузьменков, А.В. Жадин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – №3. – С. 45-50.
67. 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. – №23(1). – С. 98-107.
68. Преображенский, П.М. Расчет индекса коморбидности как фактора риска рецидива перипротезной инфекции после установки спейсера коленного сустава / П.М. Преображенский, С.А. Божкова, А.В. Каземирский // Травматология и ортопедия России. – 2022. – Т. 28. – № 1. – С. 7-18.
69. Прохоренко, В.М. Инфекционные осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.М. Прохоренко, В.В. Павлов // Новосибирск : Наука, 2010. - 179 с.
70. Пчелова, Н.Н. Микробиологические исследования клинического материала как этап профилактики перипротезной инфекции при артропластике крупных суставов / Н.Н. Пчелова, Л.В. Борисова, В.В. Назарова, Н.Ю. Добровольская // Кафедра травматологии и ортопедии. – № 3 (33). – 2018. – С.40-45
71. Руднев, А.И. Информативность оценки предоперационных методов диагностики глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / А.И. Руднев, В.Ю. Мурылев, Г.А. Куковенко [и др.] // В книге: IV конгресс ОРТОБИОЛОГИЯ 2023 "Patient cases - от теории к практике". Тезисы докладов. Редколлегия: М. А. Страхов [и др.]. Воронеж, 2023. – С. 40-41.
72. Савин, Е.И. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита *in vivo* / Е.И. Савин, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев [и др.] // Вестник новых

- медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-antibakterialnoy-aktivnosti-nanochastits-serebra-na-modeli-peritonita-i-meningoentsefalita-in-vivo> (дата обращения: 15.11.2022)
73. 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. – №25(4). – С.33-55.
74. Тапальский, Д.В. Покрытия на основе двумерно упорядоченного линейно-цепочечного углерода для защиты титановых имплантатов от микробной колонизации / Д.В. Тапальский, Н.С. Николаев, А.В. Овсянкин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – №25(2). – С. 111- 120.
75. Тихилов, Р.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, В.М. Шаповалов // СПб. РНИИТО им. Р.Р. Вредена. – 2008. – 324 с.
76. Ткаченко, А.Н. Возможности прогноза глубоких инфекционных осложнений хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава / А.Н. Ткаченко, Ю.Л. Дорофеев, С.А. Линник [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2015 – № 2. – С. 41-47.
77. Тутельян, А. В. Дормантное состояние микроорганизмов и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / А. В. Тутельян, А. М. Гапонов, В. М. Писарев, Г. И. Эльрегистан // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 11. – С. 103– 109.
78. Хон, В.Э. Исследование биосовместимости и антибактериальных свойств *in vivo* серебросодержащего трикальцийфосфата / В.Э. Хон, Н.В. Загородний, В.Е. Мамонов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. – 2014. – № 3. – С. 56–61.
79. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: Клинические рекомендации. Москва, 2019. – 61 с.

80. Хрянин, А.А. Современные представления о биопленках микроорганизмов / А.А. Хрянин, Г.Ю. Кнорринг // Фарматека. – 2020. – №6. – С. 34-42.
81. Цибулькина, В.Н. Иммунологические аспекты гнойно-воспалительных осложнений эндопротезирования крупных суставов / В.Н. Цибулькина, И.Ф. Ахтямов, Т.А. Кильметов // Практическая медицина. - 2016. - № 4-2 (96). - С. 161-164.
82. Цыплаков, Д.Э. Морфометрическое обоснование остеосинтеза с использованием имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния / Д.Э. Цыплаков, А.Э. Изосимова, Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов и др. // Казанский медицинский журнал. – 2016. - № 4. - С. 585-591.
83. Черкасов, М.А. Эффективность первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: когда и как её следует оценивать? / М.А. Черкасов, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 116.
84. Шералиев, Т.У. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава: особенности современной этиологии, проблемы и перспективы диагностики / Т.У. Шералиев, Е.А. Федоров, В.Н. Гольник, В.В. Павлов // Новосибирск. – 2021. - 230 с.
85. Шпиняк, С.П. Применение спейсеров в лечении инфекционных осложнений тотального эндопротезирования коленного сустава / С.П. Шпиняк, А.П. Барабаш, А.В. Лясникова // Современные проблемы науки и образования. 2015; 5 [Электронный ресурс]. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21443> (дата обращения: 15.12.2021).
86. Шубняков, И.И. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 2007 по 2020 г. / И.И. Шубняков, А. Риахи, А.О. Денисов и др. // Травматология и ортопедия России. – 2021. - №27(3). – С. 119-142.
87. Электронный учебник по промышленной статистике. StatSoft, Inc. (2001). [http://www.statsoft.ru/home/portal/textbook\\_ind/default.htm](http://www.statsoft.ru/home/portal/textbook_ind/default.htm).

88. Юооесф, А.И. Оценка маркероо крови на остеосинтез имплантатами с покрытиями сверхтвердыми металлами / А.И. Юооесф, И.Ф. Ахтямов, М.М. Миронов // Практическая медицина. - 2016. - № 3 (95). - С. 121-124
89. Abalkhil, T.A. Bactericidal activity of biosynthesized silver nanoparticles against human pathogenic bacteria / T.A. Abalkhil, S.A. Alharbi, S.H. Salmen [et al.] // Biotechnology and Biotechnological Equipment. – 2017. – Vol. 31. – P. 411-417.
90. Ackerman, I. N. The projected burden of primary total knee and hip replacement for osteoarthritis in Australia to the year 2030 / I. N. Ackerman, M. A. Bohensky, E. Zomer [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 1–10.
91. Aggarwal, V.K. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States / V.K. Aggarwal, H. Bakhshi, N.U. Ecker [et al.] // J Knee Surg. – 2014. – Vol.27(5). – P. 399-406.
92. Akgün, D. An often-unrecognized entity as cause of recurrent infection after successfully treated two-stage exchange arthroplasty: hematogenous infection /D. Akgün, M. Müller, C. Perka, T. Winkler // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2018. – Vol. 138(9). – P. 1199–1206.
93. Alt, V. Antimicrobial coated implants in trauma and orthopaedics – A clinical review and risk-benefit analysis / V. Alt // Injury. – 2017. – Vol. 48(3). – P. 599-607.
94. An, Y.H. The prevention of prosthetic infection using a cross-linked albumin coating in a rabbit model / Y.H. An, J. Bradley, D.L. Powers, R.J. Friedman // J. Bone Jt. Surg. Br. – 1997. – Vol. 79. – P. 816–819.
95. Anderl, J.N. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin / J.N. Anderl, M.J. Franklin, P.S. Stewart // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – Vol. 44. – P. 1818–1824.
96. Anderl, J.N. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin / J.N. Anderl, J.

- Zahller, F. Roe, P.S. Stewart // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47(4). – P. 1251-1256.
97. Arciola, C.R. Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials / C.R. Arciola, D. Campoccia, P. Speziale [et al.] // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – P. 5967–5982.
98. Arora, M. Polymethylmethacrylate bone cements and additives: A review of the literature / M. Arora, E.K. Chan, S. Gupta, A.D. Diwan // *World J Orthop.* – 2013. – Vol.4(2). – P. 67-74.
99. Bacakova, L. Modulation of cell adhesion, proliferation and differentiation on materials designed for body implants / L. Bacakova, E. Filova, M. Parizek [et al.] // *Biotechnol Adv.* – 2011. – Vol. 29. – P. 739–767.
100. Baker, A. S. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies / A. S. Baker, L.W. Greenham // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1988. – Vol. 70. – № 10. – P. 1551–1557.
101. Balaban, N. Q. A problem of persistence: still more questions than answers? / N.Q. Balaban, K. Gerdes, K. Lewis, J. D. McKinney [et al.] // *Nature Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol. 11. – № 8. – P. 587–591.
102. Barbern, J. Management of infections of osteoarticular prosthesis / J. Barbern // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2006. – Vol. 12 (3) – P. 93–101.
103. Bazaka, K. Efficient surface modification of biomaterial to prevent biofilm formation and the attachment of microorganisms / K. Bazaka, M. V Jacob., R. J. Crawford, E. P. Ivanova // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 95. – P. 299–311.
104. Bigger, J. W. Treatment of Staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation / J. W. Bigger // *Lancet.* – 1944. – P. 497–500.
105. Bengtson, S. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases / S. Bengtson, K. Knutson // *Acta Orthop Scand.* – 1991. – Vol.62(4). – P. 301-311.

106. Becker, K. Emergence of coagulase-negative staphylococci /K. Becker, A. Both, S. Weißelberg [et al.] // Expert review of anti-infective therapy. – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 349-366.
107. Bilgen, S. Surgical site infection after total knee arthroplasty : a descriptive study / S. Bilgen, G. Eken // Int. Multispecialty J. Heal. – 2016. – Vol. 2(2). – P. 1–8.
108. Biron, M. Material Selection for Thermoplastic Parts: Practical and Advanced Information. / M. Biron // 1st Edition, 2015. Hardcover ISBN: 9780702062841. eBook ISBN: 9780702062872.
109. Bistolfi, A. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review / A Bistolfi, G Massazza, E Verné [et al.] // ISRN Orthop. 2011 Aug 7; 2011: 290851. 8 p. doi: 10.5402/2011/290851. PMID: 24977058; PMCID: PMC4063209
110. Blersch B.P., A Low rate of periprosthetic infections after aseptic knee prosthesis revision using dual-antibiotic-impregnated bone cement / B.P. Blersch, M. Barthels, P. Schuster, B. Fink // Antibiotics (Basel). – 2023 Aug 25. – Vol.12(9). – e1368. doi: 10.3390/antibiotics12091368. PMID: 37760665; PMCID: PMC10525338.
111. Bradbury, T. The fate of acute methicillin-resistant Staphylococcus aureus periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components / T. Bradbury, T.K. Fehring, M. Taunton [et al.] // J Arthroplasty. – 2009. – Vol. 24(6). – P. 101-104.
112. Brady, R.A. Infections of orthopaedic implants and devices / R.A. Brady, J.H. Calhoun, J.G. Leid, M.E. Shirtliff // Biofilms and device–related infections. – Springer: NY. – 2009. – P. 15–56.
113. Braem, A. Staphylococcal biofilm growth on smooth and porous titanium coatings for biomedical applications / A. Braem, L. van Mellaert, T. Mattheys [et al.] // J Biomed Mater Res A. – 2014. – Vol. 102(1). – P. 215-224.
114. Bourne, R.B. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in the affirmative / R.B. Bourne // J Arthroplasty. – 2004. – Vol. 19 (4 s.1). – P. 69-72

115. Bruellhoff, K. Surface coating strategies to prevent biofilm formation on implant surfaces / K. Bruellhoff, J. Fiedler, M. Möller [et al.] // *Int J Artif Organs*. – 2010. – Vol. 33(9). – P. 646-653.
116. Buchholz, H.W. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins / H.W. Buchholz, H. Engelbrecht // *Chirurg*. – 1970. – Vol. 41(11). – P. 511-515.
117. Buechel, F.F. Primary exchange revision arthroplasty for infected total knee replacement: a long-term study / F.F. Buechel, F.P. Femino, J. D'Alessio // *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. – 2004. – Vol. 33(4). – P. 190-198.
118. Cahill, J.L. Quality of life after infection in total joint replacement / J.L. Cahill, B. Shadbolt, J.M. Scarvell, P.N. Smith // *J Orthop Surg (Hong Kong)*. – 2008. – Vol. 16(1). – P. 58-65.
119. Campbell, A.A. Development, characterization, and anti-microbial efficacy of hydroxyapatite-chlorhexidine coatings produced by surface-induced mineralization / A.A. Campbell, L. Song, X.S. Li [et al.] // *Biomed Mater Res*. – 2000. – Vol. 53(4). – P. 400-407.
120. Castelli, C.C. Two-stage treatment of infected total knee arthroplasty: two to thirteen year experience using an articulating preformed spacer / C.C. Castelli, V. Gotti, R. Ferrari // *Int Orthop*. – 2014. – Vol. 38(2). – P. 405-412.
121. Cats-Baril, W. International consensus on periprosthetic joint infection: description of the consensus process / W. Cats-Baril, T. Gehrke, K. Huff [et al.] // *Clin Orthop Relat Res*. – 2013. – Vol. 471. – P. 4065–4075.
122. Chen, X. Nanosilver: a nanoparticle in medical application / X. Chen, H. J. Schluesener // *Toxicol. Lett*. – 2008. – Vol. 176(2). – P. 359-362.
123. Chernousova, S. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal / S. Chernousova, M. Epple // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2013. – Vol. 52(6). – P. 1636-1653.
124. Citak, M. Spacers / M. Citak, J.N. Argenson, B. Masri et al. // *J Arthroplasty*. – 2014. – Vol. 29. – P. 93–99.
125. Colas, S. Exchangeable femoral neck (dual-modular) THA prostheses have poorer survivorship than other designs: a nationwide cohort of 324,108 patients / S. Colas,

- A. Allalou, A. Poichotte // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2017. – Vol. 475. – № 8. – P. 2046–2059.
126. Costerton, J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 1318-1322.
127. Coventry, M.B. Treatment of infections occurring in total hip surgery / M.B. Coventry // *Orthop Clin North Am.* – 1975. – Vol. 6. – P. 991-1003.
128. Davidson, D. J. Implant materials and prosthetic joint infection: The battle with the biofilm / D. J. Davidson, D. Spratt, A. D. Liddle // *EFORT Open Rev.* – 2019. – Vol. 4, № 11. – P. 633–639.
129. Davies, D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents / D. Davies // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2003. – Vol. 2. – P. 114–122.
130. Dersch, G. Periprosthetic Joint Infection (PJI) – Results of One-Stage Revision with Antibiotic-Impregnated Cancellous Allograft Bone – A Retrospective Cohort Study 2 / G. Dersch, P. Winkler // *Antibiotics.* – 2022 Feb 25. – Vol. 11(3). – e310. doi: 10.3390/antibiotics11030310. PMID: 35326773; PMCID: PMC8944641.
131. Diaz-Ledezma, C. Success after treatment of periprosthetic joint infection: A Delphi-based international multidisciplinary consensus / C. Diaz-Ledezma, C.A. Higuera, J. Parvizi // *Clin. Orthop. Relat. Res.* - 2013. - Vol. 471(7). - P. 2374-2382. doi: 10.1007/s11999-013-2866-1
132. Dizaj, S.M. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles / S.M. Dizaj, F. Lotfipour, M. Barzegar-Jalali [et al.] // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2014. – Vol. 44. – P. 278-284.
133. Dobson, A.J. Comparing selection on *S. aureus* between antimicrobial peptides and common antibiotics / A.J. Dobson, J. Purves, W. Kamysz, J.P. Rolff // *LoS One.* – 2013 Oct 18. – Vol. 8(10): e76521. doi: 10.1371/journal.pone.0076521. PMID: 24204634; PMCID: PMC3799789.
134. dos Santos, C.A. Antimicrobial effectiveness of silver nanoparticles co-stabilized by the bioactive copolymer pluronic F68 / C.A. dos Santos, A.F. Jozala, A.J.

- Pessoa, M.M. Seckler // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2012 Nov 29. – Vol. 10: e43 doi: 10.1186/1477-3155-10-43. PMID: 23193983; PMCID: PMC3570368.
135. Duncan, C.P. The antibiotic loaded joint replacement system: A novel approach to the management of the infected knee replacement / C.P. Duncan, C.P. Beauchamp, B. Masri // *J. Bone Joint Surg. (Br)*. (suppl III). - 1992. – Vol. 74. – P. 296.
136. Dusane, D.H. Effects of loading concentration, blood and synovial fluid on antibiotic release and anti-biofilm activity of bone cement beads / D.H. Dusane, S.M. Diamond, C.S. Knecht [et al.] // *J Control Release*. – 2017. – Vol. 248. – P. 24-32.
137. Engh, G. Bone loss with revision total knee arthroplasty: defect classification and alternatives for reconstruction / G. Engh, D. Ammeen // *Instr. Course Lect.* – 1999. – Vol. 48. – P. 167–175.
138. Epstein, A.K. Control of bacterial biofilm growth on surfaces by nanostructural mechanics and geometry / A.K. Epstein, A.I. Hochbaum, P. Kim, J. Aizenberg // *Nanotechnology*. – 2011. – Vol. 22 (49): e494007. doi: 10.1088/0957-4484/22/49/494007. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22101439.
139. Eriksson H.K. Patient-related factors associated with superficial surgical site infection and progression to a periprosthetic joint infection after elective primary total joint arthroplasty: a single-centre, retrospective study in Sweden / H.K. Eriksson, S. Lazarinis // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12: e060754. doi: 10.1136/bmjopen-2022-060754. PMID: 36123083; PMCID: PMC9486361.
140. Eto, S. First clinical experience with thermal-sprayed silver oxide-containing hydroxyapatite coating implant / S. Eto, S. Kawano, S. Someya [et al.] // *J. Arthroplast.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1498–1503.
141. Evangelopoulos, D.S. Sonication: a valuable technique for diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections / D.S. Evangelopoulos, I.P. Stathopoulos, G.P. Morassi [et al.] // *Scientific World Journal*. – 2013 Oct 10. – Vol. 2013: e375140. doi: 10.1155/2013/375140. PMID: 24222731; PMCID: PMC3810485.
142. Fehring, T.K. Early failures in total knee arthroplasty / T.K. Fehring, S. Odum, W.L. Griffin [et al.] // *Clin Orthop Relat Res*. – 2001. – Vol.392. – P. 315-318.

143. Fiedler, J. Copper and silver ion implantation of aluminium oxide-blasted titanium surfaces: proliferative response of osteoblasts and antibacterial effects / J. Fiedler, A. Kolitsch, B. Kleffner [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* - 2011. – Vol. 34 (9). – P. 882-888.
144. Fiore, M. Is silver the new gold? A systematic review of the preclinical evidence of its use in bone substitutes as antiseptic / M. Fiore, A. Bruschi, C. Giannini [et al.] // *Antibiotics.* – 2022 Jul 24. – Vol. 11(8). – e995. doi: 10.3390/antibiotics11080995. PMID: 35892385; PMCID: PMC9329868.
145. Fiore M, Sambri A, Zucchini R, Giannini C, Donati DM, De Paolis M. Silver-coated megaprosthesis in prevention and treatment of peri-prosthetic infections: a systematic review and meta-analysis about efficacy and toxicity in primary and revision surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021. – Vol.1(2). – P. 201-220. doi: 10.1007/s00590-020-02779-z. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32889672.
146. Fuchs, M. Contamination of irrigation fluid during primary total knee arthroplasty / M. Fuchs, P. von Roth, T. Pfitzner [et al.] // *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* – 2018 May 15. – Vol. 2(5). – e027. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00027. PMID: 30211391; PMCID: PMC6132336.
147. Gallardo-Moreno, A.M. In vitro biocompatibility and bacterial adhesion of physico-chemically modified Ti6Al4V surface by means of UV irradiation / A.M. Gallardo-Moreno, M.A. Pacha-Olivenza, L. Saldana [et al.] // *Acta Biomater.* – 2009. – Vol. 5(1). – P. 181-192.
148. Gallo, J. Antibacterial surface treatment for orthopaedic implants / J. Gallo, M. Holinka, C.S. Moucha // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15(8). – P. 13849-13880.
149. Garvin, K. Infected total knee arthroplasty: prevention and management / K. Garvin // *Instr. Course Lect.* – 2010. – Vol. 57. – P. 15-27.
150. Garzoni, C. Staphylococcus aureus: new evidence for intracellular persistence / C. Garzoni, W. L. Kelley // *Trends Microbiol.* – 2009. – Vol. 17. – № 2. – P. 59–65.
151. Gbejuade, H.O. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections / H.O. Gbejuade, A.M. Lovering, J.C. Webb // *Acta Orthop.* – 2015. – Vol. 86(2). – P. 147-158.

152. Gehrke, T. One-stage vs two-stage exchange / T. Gehrke, A. Lombardi, C. Romano, I. Stockley, et al // *J Arthroplasty*. – 2014. – Vol. 29. –P. 108-111.
153. Gehrke, T. The management of an infected total knee arthroplasty / T. Gehrke, P. Alijanipour, J. Parvizi // *Bone Joint J*. – 2015. – Vol. 97. – P. 20–29.
154. Giavaresi, G. Efficacy of antibacterial-loaded coating in an in vivo model of acutely highly contaminated implant / G. Giavaresi, E. Meani, M. Sartori, et al. // *Int Orthop*. – 2014. – Vol. 38(7). – P.1505-1512.
155. Goodeill, T. Effects of hypercarbia on lower extremity primary total joint replacement infections / T. Goodeill, J. Than, O. Pipitone [et al.] // *Cureus*. – 2022 Jun 18. – Vol. 14(6). – e26069. doi: 10.7759/cureus.26069. PMID: 35865438; PMCID: PMC9293259
156. Gorzelanny, C. Silver nanoparticle-enriched diamond-like carbon implant modification as a mammalian cell compatible surface with antimicrobial properties / C. Gorzelanny, R. Kmeth, A. Obermeier et al. // *Sci Rep*. – 2016 Mar 9. – Vol. 6. – e22849. doi: 10.1038/srep22849. PMID: 26955791; PMCID: PMC4783782.
157. Gosheger, G. Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model--an analysis of the infection rate and toxicological side effects / G. Gosheger, J. Hardes, H. Ahrens [et al.] // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25(24). – P. 5547-5556.
158. Gould D. et al. Visual Analogue Scale (VAS) // *Journal of Clinical Nursing*. – 2001. – Vol. 10. – P. 697-706.
159. Grass, G. Metallic copper as an antimicrobial surface. / G. Grass, C. Rensing, M. Solioz // *Appl Environ Microbiol*. – 2011. – Vol. 77(5). – P. 1541-1547.
160. Greidanus, N.V. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation / N.V. Greidanus, B.A. Masri, D.S. Garbuz [et al.] // *J Bone Joint Surg Am*. – 2007. – № 89. –P.1409-1416
161. Grill, A. Development and status of diamond-like carbon // *Synthetic Diamond: Emerging CVD Science and Technology* / A. Grill, B.S. Meyerson; ed. K. E. Spear. — New York, Wiley, 1994. — P. 91-141.

162. Guan, H. Diagnostic criteria of periprosthetic joint infection: a prospective study protocol to validate the feasibility of the 2018 new definition for Chinese patients / H. Guan, C. Xu, J. Fu [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2019. – Vol. 20. – e552. doi: 10.1186/s12891-019-2941-1. PMID: 31747958; PMCID: PMC6868824.
163. Haddad, F.S. The PROSTALAC functional spacer in two-stage revision for infected knee replacements. Prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement / F.S. Haddad, B.A. Masri, D. Campbell [et al.] // *J Bone Joint Surg Br.* – 2000. – Vol. 82(6). – P. 807-812.
164. Haenle, M. Economic impact of infected total hip arthroplasty in the German diagnosis-related groups system / M. Haenle, C. Skripitz, W. Mittelmeier, R. Skripitz // *Orthopade.* – 2012. – Vol. 41(6). – P. 467-476.
165. Harrasser, N. Antibacterial potency of different deposition methods of silver and copper containing diamond-like carbon coated polyethylene / N. Harrasser, S. Jüssen, A. Obermeier [et al.] // *Biomater Res.* – 2016 Jul 6. – Vol. 20. – e17. doi: 10.1186/s40824-016-0062-6. PMID: 27386141; PMCID: PMC4934003
166. Harris, L.G. Staphylococcus aureus adhesion to titanium oxide surfaces coated with non-functionalized and peptide-functionalized poly(L-lysine)-grafted-poly(ethylene glycol) copolymers / L.G. Harris, S. Tosatti, M. Wieland [et al.] // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – P. 4135–4148.
167. Hauert, R. An overview on diamond-like carbon coatings in medical applications / R. Hauert, K. Thorwarth, G. Thorwarth // *Surface and Coatings Technology.* – 2013. - Vol. 233. – P. 119-130.
168. Hendriks, J.G. The release of gentamicin from acrylic bone cements in a simulated prosthesis-related interfacial gap / J.G. Hendriks, D. Neut, J.R. van Horn [et al.] // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2003. – Vol. 64(1). – P. 1-5.
169. Hinarejos, P. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty / P. Hinarejos, P. Guirro, L. Puig-Verdie [et al.] // *World J. Orthop.* – 2015. – Vol. 6. – № 11. – P. 877–885

170. Hodgkinson, V. Copper homeostasis at the host-pathogen interface / V. Hodgkinson, M.J. Petris // *J Biol Chem.* – 2012. – Vol. 287(17). – P. 13549-13555.
171. Ho, K.KW. Long-term survivorship and results in lower limb arthroplasty: a registry-based comparison study / Ho K.KW., Chau WW., Lau L.CM. [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2023 Apr 19. – Vol. 24(1). – e307. doi: 10.1186/s12891-023-06398-7. PMID: 37076860; PMCID: PMC10113734.
172. Huotari, K. The incidence of late prosthetic joint infections: a registry-based study of 112,708 primary hip and knee replacements / K. Huotari, M. Peltola, E. Jansen // *Acta Orthop.* – 2015. – Vol.86(3). – P.321-325.
173. Hurlow, J. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series / J. Hurlow, P.G. Bowler // *Ostomy Wound manage.* – 2009. – Vol. 55 (4). – P. 38-49.
174. Hussmann, B. Measurement of the silver ion concentration in wound fluids after implantation of silver-coated megaprotheses: correlation with the clinical outcome / B. Hussmann, I. Johann, M.D. Kautner [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – e763096. doi: 10.1155/2013/763096. Epub 2013 May 29. PMID: 23819120; PMCID: PMC3681291.
175. Jacobs, A. M. E. The unsuspected prosthetic joint infection: incidence and consequences of positive intra-operative cultures in presumed aseptic knee and hip revisions / A. M. E. Jacobs, M. Benard, J. Meis F., G. van Hellemond // *Bone Joint J.* – 2017. – Vol. 99-B (11). – P. 1482–1489.
176. Jaffe, D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is a risk factor for unplanned return to the operating room in the surgical treatment of a septic knee / D. Jaffe, T. Costales, P. Greenwell [et al.] // *J. Knee Surg.* – 2017. – Vol. 30. – № 9. – P. 872–878.
177. Janz, V. Reduced culture time and improved isolation rate through culture of sonicate fluid in blood culture bottles / V. Janz, A. Trampuz, C. F. Perka, G. I. Wassilew // *Technol. Heal. Care Off. J. Eur. Soc. Eng. Med.* – 2017. – Vol. 25. – № 4. – P. 635–640.

178. Jastrzębski, K. Induced biological response in contact with ag-and cu-doped carbon coatings for potential orthopedic applications / K. Jastrzębski, J. Białecki, A. Jastrzębska [et al.] // *Materials (Basel)*. – 2021 Apr 9. – Vol. 14(8). – e1861. doi: 10.3390/ma14081861. PMID: 33918582; PMCID: PMC8070217.
179. Jhan, S.W. The risk factors of failed reimplantation arthroplasty for periprosthetic hip infection / S. W. Jhan, Y.-D. Lu, M. S. Lee [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2017. – Vol. 18(1). – P. 1–7.
180. Jiang, Q. Two-stage exchange Arthroplasty is a viable treatment for Periprosthetic joint infection in inflammatory diseases /Q. Jiang, J. Fu, W. Chai [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2020. – Vol. 21. – e681. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03701-8>
181. Jiao, J. Recent advances in research on antibacterial metals and alloys as implant materials / J. Jiao, S. Zhang, X. Qu, B. Yue // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021 Jul 2. – Vol.11. – e693939. doi: 10.3389/fcimb.2021.693939. PMID: 34277473; PMCID: PMC8283567.
182. JIS Z 2801:2000 Antimicrobial products - test for antimicrobial activity and efficacy. Tokyo, Japan: 2000
183. Kandel C.E. Predictors of Treatment Failure for Hip and Knee Prosthetic Joint Infections in the Setting of 1- and 2-Stage Exchange Arthroplasty: A Multicenter Retrospective Cohort. / CE Kandel, R Jenkinson, N Daneman [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2019. - Vol. 6(11). – P.452. doi: 10.1093/ofid/ofz452.
184. Kaper, H.J. Characterization of poly(ethylene oxide) brushes on glass surfaces and adhesion of *Staphylococcus epidermidis* / H.J. Kaper, H.J. Busscher, W. Norde // *J Biomat Sci Polym Ed.* – 2003. – Vol. 14. – P. 313–324.
185. Karachalios, T. Management strategies for prosthetic joint infection: long-term infection control rates, overall survival rates, functional and quality of life outcomes EOR / T. Karachalios, G.A. Komnos // *EFORT Open Rev.* – 2021. – Vol. 6. – P. 727-734.

186. Kontakis, M.G. Antimicrobial and osteoconductive properties of two different types of titanium silver coating / M.G. Kontakis, A. Diez-Escudero, H. Hariri [et al.] // *Eur Cell Mater.* – 2021. – Vol. 41. – P. 694-706.
187. Kose, N. Silver ion-doped calcium phosphate-based ceramic nanopowder-coated prosthesis increased infection resistance / N. Kose, A. Otuzbir, C. Peksen [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* - 2013. - Vol. 471 (8). - P. 2532-2539.
188. Koseki, H. Early staphylococcal biofilm formation on solid orthopaedic implant materials: in vitro study / H. Koseki, A. Yonekura, T. Shida [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(10). – e107588. doi: 10.1371/journal.pone.0107588. PMID: 25299658; PMCID: PMC4191968.
189. Kozlovsky, A. Interaction of chlorhexidine with smooth and rough types of titanium surfaces / A. Kozlovsky, Z. Artzi, O. Moses [et al.] // *J Periodontol.* – 2006. – Vol. 77(7). – P. 1194-1200.
190. Krassnig, R. In vitro testing of silver-containing spacer in periprosthetic infection management / R. Krassnig, G.M. Hohenberger, A.M. Schwarz [et al.] // *Sci Rep.* – 2021 Aug 26. – Vol. 11(1). – e17261. doi: 10.1038/s41598-021-96811-9. PMID: 34446815; PMCID: PMC8390469.
191. Kubista, B. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty / B. Kubista, R.U. Hartzler, C.M. Wood [et al.] // *Int. Orthop.* – 2011. – Vol. 36. – P. 65-71.
192. Kuhn, K.D. PMMA cements / K.D. Kuhn // Springer; Berlin/Heidelberg, Germany, 2014. – 291p. ISBN 978-3-642-41535-7
193. Kunutsor, S.K. INFORM Team. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected knee prosthesis: a systematic review and meta-analysis / S.K. Kunutsor, M.R. Whitehouse, E. Lenguerrand [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11. – e0151537. doi: 10.1371/journal.pone.0151537. PMID: 26967645; PMCID: PMC4788419.
194. Kurtz, S.M. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States / S. M. Kurtz, E. Lau, H. Watson [et al.] // *The Journal of arthroplasty.* – 2012. – Vol. 27 (8). – P. 61-65.

195. Kurtz, S.M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz, K. Ong, E. Lau [et al.] // *J Bone Joint Surg Am.* – 2007. – Vol.89(4). – P.780–785.
196. Larsen, L.H. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995 / L.H. Larsen, J. Lange, Y. Xu, H.C. Schönheyder // *J Med Microbiol.* – 2012. – Vol.61(3). – P. 309-316.
197. Lebeaux, D. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics / D. Lebeaux, J.-M. Ghigo, C. Beloin // *Microbiol. Mol. – Biol.* – 2014. – Vol. 78. – P. 510–543.
198. Lemire, J.A. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications / J.A. Lemire, J.J. Harrison, R.J. Turner // *Nat Rev Microbiol.* – 2013. – Vol. 11(6). – P. 371-384.
199. Lewis, K. Persister cells / K. Lewis // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 64. – № 1. – P. 357–372.
200. Li, C. Management of periprosthetic joint infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz // *Hip pelvis.* – 2018. – Vol. 30(3). – P. 138-146.
201. Li, C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz, C. Ojeda-Thies // *Int. Orthop.* – 2020. – Vol. 44(1). – P. 3–14.
202. Lichstein, P. Treatment of periprosthetic knee infection with a two-stage protocol using static spacers / P. Lichstein, S. Su, H. Hedlund [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* – 2016 – Vol. 474(1). – P. 120-125.
203. Lin, M. Inhibitory Effects of 1,2,3,4,6-Penta-O-Galloyl- $\beta$ -D-Glucopyranose on Biofilm Formation by *Staphylococcus aureus* / M. Lin, F. Chang, M. Hua, Y. Wu, S. Liu // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – P. 1021–1027.
204. Logoluso, N. Anti-bacterial hydrogel coating of osteosynthesis implants: early clinical results from a multi-center prospective trial / N. Logoluso, K. Malizos, M. Blauth [et al.] // *European Cells and Materials.* – 2015. – Vol. 30(2). – P. 35.

205. Luppens, S.B.I. Development of a standard test to assess the resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm cells to disinfectants / S.B.I. Luppens, M.W. Reij, R.W.L. van der Heijden [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2002. – Vol. 68. – P. 4194–4200.
206. Makovcova, J. Dynamics of mono- and dual-species biofilm formation and interactions between *Staphylococcus aureus* and Gram-negative bacteria / J. Makovcova, V. Babak, P. Kulich, J. Masek // *Microb. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 10 (4). – P. 819–832.
207. 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 of Orthopaedics and Traumatology.* – 2017. – Vol.18(2). – P. 159-169.
208. Martynková, G.S. Antimicrobial nanocomposites based on natural modified materials: a review of carbons and clays / G.S. Martynková, M.J. Valásková // *Nanosci Nanotechnol.* – 2014. – Vol. 14(1). – P. 673-693.
209. Mifsud, M. Local delivery of antimicrobials in the treatment of bone infections / M. Mifsud, M. McNally // *Orthop. Trauma.* – 2019. – Vol. 33. – P. 160–165.
210. Morcos, M.W. The economic impact of periprosthetic infection in total knee arthroplasty / M.W. Morcos, P. Kooner, J. Marsh [et al.] // *Can J Surg.* – 2021. – Vol.64(2). – P. 144-148.
211. Morimoto, T. Development of Silver-Containing Hydroxyapatite-Coated Antimicrobial Implants for Orthopaedic and Spinal Surgery /T. Morimoto, H. Hirata, S. Eto [et al.] // *Medicina.* – 2022. – Vol. 58(4). – e519. <https://doi.org/10.3390/medicina58040519>
212. Mullen, A. Perioperative participation of orthopedic patients and surgical staff in a nasal decolonization intervention to reduce *Staphylococcus SPP* surgical site infections / A. Mullen, H. J Wieland, E. S Wieser [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* – 2017. – Vol. 45(5). – P. 554–556.

213. Munita, J.M. Mechanisms of antibiotic resistance / J.M. Munita, C.A. Arias // *Microbiol Spectr.* – 2016. – Vol. 4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
214. Nishimura, S. Chronic renal infection due to amyloid nephropaty caused by chronic infection after hip replacement / S. Nishimura, T. Matsumae, Y. Murakami, Y. Abe // *CEN Case Reports.* – 2014. – № 3(2). – P. 217-222.
215. Niemeläinen, M. J. Different incidences of knee arthroplasty in the Nordic countries: a population-based study from the Nordic Arthroplasty Register Association / M. J. Niemeläinen, K. T. Mäkelä, O. Robertsson [et al.] // *Acta Orthop.* – 2017. – Vol. 88 (2). – P. 173–178.
216. Oussedik, S.I. Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol / S.I. Oussedik, M.B. Dodd, F.S. Haddad // *J Bone Joint Surg [Br].* – 2010. – Vol. 92-B. – P. 1222–1226.
217. Ong, K.I. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population / K.I. Ong, S.M. Kurtz, E. Lau [et al.] // *J Arthroplasty.* – 2009. – Vol. 24. – P. 105–109.
218. Overstreet, D. Local gentamicin delivery from resorbable viscous hydrogels is therapeutically effective / D. Overstreet, A. McLaren, F. Calara [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* – 2015. – Vol. 473(1). – P. 337-347.
219. Paprosky, W.G. Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. / W.G. Paprosky, P.G. Perona, J.M. Lawrence // *J Arthroplasty.* – 1994. – Vol. 9. – P. 33-44.
220. Parvizi, J. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein / J. Parvizi, J.C. McKenzie, J.P. Cashman // *J Arthroplasty.* 2012. – Vol. 27(8). – P. 12-16.
221. Parvizi, J. Proceedings of the International Consensus on periprosthetic joint infection / J. Parvizi, T. Gehrke, A.F. Chen // *Bone Joint J.* – 2013. – Vol. 95 (11). – P. 1450-1452.

222. Parvizi, J. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria / J. Parvizi, T. L. Tan, K. Goswami [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33 (5). – P. 1309–1314.
223. Parvizi, J. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection / J. Parvizi, T. Gehrke., A.F. Chen // *Bone Joint J*. – 2013. – Vol. 95 B(11). – P. 1450-1452.
224. Patel, R. The diagnosis of prosthetic joint infection: current techniques and emerging technologies / R. Patel, D.R. Osmon, A.D. Hanssen // *Clin Orthop Relat Res*. – 2005. – Vol.437. – P.55-58.
225. Pellegrini, A. Classification and management options for prosthetic joint infection / A. Pellegrini, V. Suardi, C. Legnani // *Ann Joint*. – 2022. – Vol. 7. – e3. <http://dx.doi.org/10.21037/aoj-20-86>
226. Pellegrini, A. A new perspective on current prosthetic joint infection classifications: introducing topography as a key factor affecting treatment strategy / A. Pellegrini, C. Legnani, E. Meani // *Arch Orthop Trauma Surg*. – 2019. – Vol. 139. – P. 317-322.
227. Perera-Costa, D. Studying the influence of surface topography on bacterial adhesion using spatially organized microtopographic surface patterns / D. Perera-Costa, J.M. Bruque, M.L. González-Martín [et al.] // *Langmuir*. – 2014. – Vol. 30(16). – P. 4633-4641.
228. Pérez-Prieto, D. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections / D. Pérez-Prieto, M.E. Portillo, L. Puig-Verdie [et al.] // *Int Orthop*. – 2017. - Vol. 41. P. 1315–1319.
229. Petrini, P. Antibacterial activity of zinc modified titanium oxide surface / P. Petrini, C.R. Arciola, I. Pezzali [et al.] // *Int J Artif Organs*. – 2006. – Vol. 29(4). – P. 434-442.
230. Phillips, C.B. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement / C.B. Phillips, J.A Barrett., E. Losina [et al.] // *J Bone Joint Surg Am*. – 2003. – 85(1). – P. 20-26.

231. Phillips, J.E. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey / J. E. Phillips, T.P. Crane, M. Noy [et al.] // *J Bone Joint Surg Br.* – 2006. – Vol.88(7). – P.943–948.
232. Poulsen, N.R. Patient-reported quality of life and hip function after 2-stage revision of chronic periprosthetic hip joint infection: a cross-sectional study / N.R. Poulsen, I. Mechlenburg, K. Søballe, J. Lange // *Hip Int.* – 2018. – Vol. 28(4). – P. 407-414.
233. Preobrazhensky, P.M. Functional outcome of two-stage reimplantation in patients with periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty / P.M. Preobrazhensky, S.A. Bozhkova, A.V. Kazemirsky // *Int Orthop.* – 2019. – Vol. 43(11). – P. 2503-2509.
234. Principles and practice of infectious diseases (Eighth Edition): Edited by G. L. Mandell, R. G. Douglas, J. E. Bennett. – 2015. – V.1. – P. 1328-1340.
235. Qasim, S.N. The DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) procedure for infected total knee replacement - a literature review / S.N. Qasim, A. Swann, R. Ashford // *SICOT J.* – 2017. – Vol.3. – e2. doi: 10.1051/sicotj/2016038. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28074774; PMCID: PMC5225833.
236. Qia, C. Nanocomposite coatings for implants protection from microbial colonization: formation features, structure, and properties / C Qia, A.V. Rogachev, D.V. Tapal'skii et al. // *Surface and Coatings Technology.* – 2017. – Vol. 15. – P. 350-358.
237. Quirynen, M. The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature / M. Quirynen, C.M. Bollen // *J Clin Periodontol.* – 1995. – Vol. 22(1). – P. 1-14.
238. Raja, A.F. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- $\gamma$ -boswellic acid from *Boswellia serrata* / A.F. Raja, A. Furqan, A.Kh. Inshad [et al.] // *BMC Microbiology.* – 2011. – Vol. 11. – P. 1–9.
239. Renz N., Trampuz A. *Pocet Guide to Diagnosis & Treatment of Periprosthetic joint infection.* Version: 10.10.2015

240. 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(4). – P. 311–318.
241. Romanò, C.L. Antibiofilm strategies in orthopedics: where are we? In *Peri-Operative Medical Management for Total Joint Arthroplasty* / C.L. Romanò, N. Logoluso, L. Drago // Switzerland: Springer International Publishing; 2014. p. 269–286. doi:10.1007/978-3-319-07203-6
242. Romanò, C.L. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama / C.L. Romanò, S. Scarponi, E. Gallazzi [et al.] // *J Orthop Surg Res.* – 2015 Oct 1. –Vol.10/ – e157. doi: 10.1186/s13018-015-0294-5. PMID: 26429342; PMCID: PMC4591707.
243. Rosteius, T. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee / T. Rosteius, O. Jansen, T. Fehmer [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2018. – Vol. 67(11). – P. 1608–1613
244. Roth, V.R. Periprosthetic infection following primary hip and knee arthroplasty: the impact of limiting the postoperative surveillance period / V.R. Roth, R. Mitchell, J. Vachon // *Infection control & hospital epidemiology.* – 2017. – Vol. 38(2). – P. 147–153.
245. Sadoghi, P. Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers / P. Sadoghi, M. Liebensteiner, M. Agreiter [et al.] // *J Arthroplasty.* – 2013. – Vol. 28(8): 1329-1332.
246. Sambri, A. Silver-coated (PorAg®) endoprosthesis can be protective against reinfection in the treatment of tumor prostheses infection / A. Sambri, R. Zucchini, C. Giannini [et al.] // *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology.* – 2020. – Vol. 30. – P. 1345 - 1353.
247. Schachter, B. Slimy business-the biotechnology of biofilms / B. Schachter // *Nat. Biotechnol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 361–365.
248. Schiefer, U.R. Elution kinetics and antimicrobial effects of gentamicin- and clindamycin-loaded bone cements in vitro / U. R. Schiefer, C. Heiss, E. Dingeldein [et al.] // *Z. Orthop. Unfall.* – 2008. – Vol. 146 (1). – P. 92– 98.

249. Schwarz, E.M. International Consensus Meeting on musculoskeletal infection: a from the General Assembly questions / E. M. Schwarz, J. Parvizi, T. Gehrke [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2019. – Vol. 37(5). – P. 997–1006.
250. Schwolow, F. Factors associated with infection recurrence after two-stage exchange for periprosthetic hip infection / F. Schwolow, B. Füchtmeier, F. Müller // *Int Orthop.* – 2022. – Vol. 46(5). – P. 953-961.
251. Shahi, A. In-hospital mortality in patients with periprosthetic joint infection / A. Shahi, T. L. Tan, A.F. Chen [et al.] // *The Journal of Arthroplasty.* – 2017. – Vol. 32(3). – P. 948-952.
252. Sharma, S. Bacteriophages and its applications: an overview / S. Sharma, S. Chatterjee, S. Datta [et al.] // *Folia Microbiol.* – 2017. – Vol. 62(1). – P. 17–55.
253. Shirai, T. A retrospective study of antibacterial iodine-coated implants for postoperative infection / T. Shirai, H. Tsuchiya, R. Terauchi [et al.] // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98(45). – e17932. doi: 10.1097/MD.00000000000017932
254. 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(4). – P. 1078-1085.
255. Smolle, M.A. Long-term changes in serum silver concentrations after extremity reconstruction with silver-coated megaprotheses / M.A. Smolle, M. Bergovec, S. Scheipl [et al.] // *Sci Rep.* – 2022 Jul 29. – Vol. 12(1). – e13041. doi: 10.1038/s41598-022-16707-0. PMID: 35906279; PMCID: PMC9338280.
256. Son, M.S. What are the frequency, associated factors, and mortality of amputation and arthrodesis after a failed infected TKA? / M. S. Son, E. Lau, J. Parvizi [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* – 2017. – Vol. 475(12). – P. 2905-2913.
257. Spangehl, M.J. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties / M.J. Spangehl, B.A. Masri, J.X. O’Connell, C.P. Duncan // *J Bone Joint Surg. Am.* – 1999. – Vol. 81(5). – P.672-683.
258. Springer, B.D. Periprosthetic joint infection of the hip and knee / B.D. Springer, J. Parvizi // Springer. - NY., 2014. - p257.

259. Stankic, S. Pure and multi metal oxide nanoparticles: synthesis, antibacterial and cytotoxic properties / S. Stankic, S. Suman, F. Haque [et al.] // *J Nanobiotechnol.* – 2016. – Vol. 14. – e73. doi: 10.1186/s12951-016-0225-6. PMID: 27776555; PMCID: PMC5075760.
260. Steinicke, A.C. Repeat two-stage exchange arthroplasty for recurrent periprosthetic hip or knee infection: what are the chances for success? /A.C. Steinicke, J. Schwarze, G. Gosheger [et al.] // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 2023. – Vol. 143(4). – P. 1731-1740.
261. Stewart, P.S. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms / P.S. Stewart, J.W. Costerton // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358(9276). – P. 135-138.
262. Stoodley, P. Biofilms, biomaterials, and device-related infections / P. Stoodley, L. Hall-Stoodley, B. Costerton [et al.] // In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, et al., editors. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine.* Waltham, MA, USA: Academic Press (Elsevier), 2013. – P. 565–583.
263. Stoodley, P. Biofilms as complex differentiated communities / P. Stoodley, K. Sauer, D.G. Davies, J.W. Costerton // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2002. – Vol. 56. – P. 187–209.
264. Tan, T. Culture-negative periprosthetic joint infection: an update on what to expect / T. Tan, M. Kheir, N. Shohat [et al.] // *JBJS Open Access.* – 2018. – Vol.12(3). – e60. doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00060. PMID: 30533595; PMCID: PMC6242327.
265. Tande, A.J. Prosthetic joint infection / A.J. Tande, R. Patel // *Clin Microbiol Rev.* – 2014. – Vol. 27. – P. 302–345.
266. Tentino, J.R. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists / J.R. Tentino // *Clin. Infect. Dis.* - 2003. - Vol. 36 (9). - P. 1157-1161.
267. Torrado, S. Gentamicin bone cements: characterisation and release (in vitro and in vivo assays) / S. Torrado, P. Frutos, G. Frutos // *Int J Pharm.* – 2001. – Vol. 217(1-2). – P. 57-69.

268. Trampuz, A. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis / A. Trampuz, W. Zimmerli // *Curr Infect Dis Rep.* – 2008. – Vol. 10(5). – P. 394-403.
269. Trampuz, A. Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie / A. Trampuz, O. Perka, O. Borens // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2013. – Vol. 138(31/32). – P. 1571-1573.
270. Triantafyllopoulos, G.K. Periprosthetic Infection Recurrence After 2-Stage Exchange Arthroplasty: Failure or Fate? / G.K. Triantafyllopoulos, S.G. Memtsoudis, W. Zhang [et al.] // *J Arthroplasty.* – 2017. – Vol. 32(2). – P. 526-531.
271. Tsukayama, D.T. Infection after total hip arthroplasty / D.T. Tsukayama, R. Estrada, R.B. Gustilo // *J Bone Joint Surg Am.* – 1996. – Vol. 78(4). – P. 512-523.
272. Antoci, V. Jr. Vancomycin bound to Ti rods reduces periprosthetic infection: preliminary study / V.Jr. Antoci, C.S. Adams, N.J. Hickok [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2007. – Vol. 461. – P. 88-95.
273. Van Vugt, T.A.G. Antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads and spacers in treatment of orthopedic infections and the role of biofilm formation / T.A.G. Van Vugt, J. J. Arts, J.A.P. Geurts // *Front. Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–11.
274. Wang, J. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty / J. Wang, C. Zhu, T. Cheng [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (12). – P. 4–11.
275. Wildeman, P. What are the long-term outcomes of mortality, quality of life, and hip function after prosthetic joint infection of the hip? A 10-year Follow-up from Sweden. / P. Wildeman, O. Rolfson, B. Söderquist [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* – 2021. – Vol. 479(10) – P. 2203-2213.
276. Wimmer, M. D. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up two years / M. D. Wimmer, M. J. Friedrich, T. M. Randau [et al.] // *Int. Orthop. Germany.* – 2016. – Vol. 40(7). – P. 1367–1373.

277. Yang, C.C. Vancomycin-chitosan composite deposited on post porous hydroxyapatite coated Ti6Al4V implant for drug controlled release / C.C. Yang, C.C. Lin, J.W. Liao, S.K. Yen. // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2013. – Vol. 33(4). – P. 2203-2212.
278. Yoon, H.-K. A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection: epidemiology, diagnosis and treatment / H.-K. Yoon, S.-H. Cho, D.-Y. Lee [et al.] // *Knee Surg. Relat. Res.* – 2017. – Vol. 29 (3). – P. 155-164.
279. Yu, J.C. Photocatalytic activity, antibacterial effect, and photoinduced hydrophilicity of TiO<sub>2</sub> films coated on a stainless steel substrate / J.C. Yu, W. Ho, J. Lin [et al.] // *Environ Sci Technol.* – 2003. – Vol. 37(10). – P. 2296-2301.
280. Yuan, Z. Construction of Ag-incorporated coating on Ti substrates for inhibited bacterial growth and enhanced osteoblast response / Z. Yuan, P. Liu, Y. Hao [et al.] // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2018. – Vol.171. – P. 597-605.
281. Zajonz, D. Silver-coated modular Megaendoprostheses in salvage revision arthroplasty after periimplant infection with extensive bone loss – a pilot study of 34 patients / D. Zajonz, U. Birke, M. Ghanem [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2017. – Vol. 18. – e383. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1742-7>
282. Zhang, F. Silk-functionalized titanium surfaces for enhancing osteoblast functions and reducing bacterial adhesion / F. Zhang, Z. Zhang, X. Zhu [et al.] // *Biomaterials.* – 2008. – Vol. 29: – P. 4751–4759.
283. Zimmerli, W. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. / W. Zimmerli, C. Moser // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2012. – Vol. 65(2). – P. 158-168.
284. Zimmerli, W. Prosthetic-joint infections / W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol.351. – P. 1645–1654.
285. Zimmerli, W. Current concepts: Prosthetic-joint infections / W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351(16). – P.1645-1654.
286. Zmistowski, B. Diagnosis of periprosthetic joint infection / B. Zmistowski, C. Della Valle, T.W. Bauer [et al.] // *J Arthroplasty.* – 2014. – Vol. 29(2). – P. 77-83.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1. Шкала KSS (Knee Society Score)

Кnee Score	Баллы
<b>БОЛЬ</b>	
<b>ПРИ ХОДЬБЕ ПО РОВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ</b>	
нет	35
легкая или возникает периодически	30
умеренная	15
тяжелая	0
<b>ПРИ ХОДЬБЕ ПО ЛЕСТНИЦЕ</b>	
нет	15
легкая или возникает периодически	10
умеренная	5
тяжелая	0
<b>АМПЛИТУДА ДВИЖЕНИЯ (8° = 1 балл)</b>	
<b>СТАБИЛЬНОСТЬ</b>	
<b>фронтальная</b>	
0-5 мм	15
5-10 мм	10
> 10 мм	5
<del>передне-задняя</del>	
0-5 мм	10
5-10 мм	8
> 10 мм	5
<b>вычитание</b>	
<b>ДЕФИЦИТ АКТИВНОГО РАЗГИБАНИЯ</b>	
нет	0
≤ 4°	-2
5-10°	-5
> 11°	-10
<b>ФИКСИРОВАННАЯ СГИБАТЕЛЬНАЯ КОНТРАКТУРА</b>	
< 5°	0
6-10°	-3
11-20°	-5
> 20°	-10
<b>ОСЬ КОНЕЧНОСТИ</b>	
5-10° <del>вальгуса</del>	0
каждые 5° = - 2 балла	-

БОЛЬ В ПОКОЕ	
нет	0
легкая	-5
умеренная	-10
тяжёлая	-15
KNEE SCORE (если сумма отрицательная, то равен нулю)	
FUNCTION SCORE	
ХОДЬБА	
без ограничений	55
10-20 кварталов	50
5-10 кварталов	35
1-5 кварталов	25
≤ 1 квартала	15
не способен ходить	0
ПО ЛЕСТНИЦЕ ВВЕРХ	
нормально	15
с опорой на перила для баланса	12
подтягиваясь руками за перила	5
не способен ходить	0
ПО ЛЕСТНИЦЕ ВНИЗ	
нормально	15
с опорой на перила для баланса	12
удерживаясь руками за перила	5
не способен ходить	0
ПОДЪЕМ СО СТУЛА	
без помощи рук	15
с опорой на руку для баланса	12
выталкивая себя руками	5
не способен	0
вычитание	
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ОПОРА	
трость	-2
костыли	-10
ходунки	-10
FUNCTION SCORE	

## Приложение 2. Шкала Harris Hip Score

### I. Боль (возможно 44 балла)

боли нет или ее можно проигнорировать	44
слабая, случайная, не снижающая активности	40
слабая, не проявляется при средней активности, редко может появиться умеренная боль при повышенной нагрузке, прием аспирина	30
умеренная, <u>ограничивающая</u> в некоторой степени обычную нагрузку. Могут постоянно работать. Иногда требуются противовоспалительные препараты, сильнее, чем аспирин, аспирин постоянно	20
выраженная боль, все время. Способен самостоятельно передвигаться. Выраженное ограничение активности. Прием более сильных, чем аспирин препаратов, обычно многократно	10
сильные боли в кровати, прикован к постели	0

### II. Функция (возможно 47 баллов)

#### A. Походка (возможно 33 балла)

1. Хромота  
Преодолеваемое расстояние

нет	1
	1
легкая	8
умеренная	5
выраженная	0

2. Опора

нет	11
трость для длительных прогулок	7
трость большую часть времени	5
один костыль	4
две трости	2
два костыля	0
не может ходить пешком	0

3.

хожу на неограниченные <u>расстояния</u>	1
прохожу около 6 кварталов	8
прохожу около 2-3 кварталов	5
передвигаюсь только по квартире	2
прикован к кровати или инвалидной коляске	0

#### B. Активность (возможно 14 баллов)

1. Лестница  
Сидение

Нормально, без использования перил	4
------------------------------------	---

2. Носки и обувь

Одевать носки и обувь легко	4
-----------------------------	---

3.

Комфортно на обычном стуле 1 час	5
----------------------------------	---

Нормально, использую перила	2
С большим трудом	1
Не могу ходить по ступенькам	0

Одевать носки и обувь с трудом	2
Невозможно самостоятельно	0

На высоком стуле полчаса	3
Невозможно сидеть на стуле любого типа	0

4. Пользование городским транспортом

да	1
нет	0

III. Деформация (дается 4 балла, если пациент демонстрирует все показатели):

Фиксированную сгибательную контрактуру менее 30°	
Менее 10° фиксированного приведения	
Менее 10° фиксированной внутренней ротации при разгибании	
Разницу в длине конечностей меньше, чем 3 см	

IV. Объем движений (максимально 5)



сгибание	>90	1
	<90	0

отведение	>15	1
	<15	0

приведение	>15	1
	<15	0



натужная ротация	>30	1
	<30	0

внутренняя ротация	>15	1
	<15	0

Harris Hip Score - Максимальное число баллов для одного сустава, которое можно получить, оценивая состояние пациента по системе Харриса, равно 100.

Сумма баллов от 100 до 90 оценивается как отличная функция сустава

от 89 до 80 — как хорошая

от 79 до 70 — как удовлетворительная и менее

70 — как неудовлетворительная

### Приложение 3. Опросник качества жизни EQ-5D-5L

<b>ПОДВИЖНОСТЬ</b>	<b>Баллы</b>
Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе	1
Я испытываю небольшие трудности при ходьбе	2
Я испытываю умеренные трудности при ходьбе	3
Я испытываю большие трудности при ходьбе	4
Я не в состоянии ходить	5
<b>УХОД ЗА СОБОЙ</b>	
Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием	1
Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием	2
Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием	3
Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием	4
Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться	5
<b>ПРИВЫЧНАЯ ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ</b> (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)	
Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда	1
Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительна	2
Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна	3
Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна	4
Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью	5
<b>БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ</b>	
Я не испытываю боли или дискомфорта	1
Я испытываю небольшую боль или дискомфорт	2
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт	3
Я испытываю сильную боль или дискомфорт	4
Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт	5
<b>ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ</b>	
Я не испытываю тревоги или депрессии	1
Я испытываю небольшую тревогу или депрессию	2
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию	3
Я испытываю сильную тревогу или депрессию	4
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию	5

## Приложение 4. Патент на полезную модель

