

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

На правах рукописи

ОЛЕЙНИК

Юлия Владимировна

РАЗРАБОТКА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА
НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

3.1.8. Травматология и ортопедия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Божкова Светлана Анатольевна

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Актуальность проблемы перипротезной инфекции тазобедренного сустава.....	13
1.2. Существующие классификации ППИ	14
1.3. Современные алгоритмы лечения острой ППИ (DAIR)	16
1.4. Современные алгоритмы лечения хронической ППИ.....	17
1.5. Патогенетические предпосылки культура-негативной инфекции и проблемы определения этиологии ППИ в до- и послеоперационном периодах.....	20
1.6. Систематический обзор существующих подходов к определению и лечению культура-негативной ППИ.....	23
1.7. Факторы риска рецидива хронической ППИ	26
1.8. Место локальной антибактериальной терапии в лечении хронической ППИ тазобедренного сустава	27
1.9. Резюме	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Материалы и методы аналитической части исследования.....	34
2.2. Материалы клинической части исследования	36
2.2.1. Материалы ретроспективного этапа.....	36
2.2.2. Материалы проспективного этапа	40
2.3. Методы исследования	43
2.3.1. Этапы обследования пациентов.....	44
2.3.1.1. Клинико-рентгенологическое обследование.....	44
2.3.1.2. Лабораторное обследование.....	45
2.3.1.3. Протокол микробиологического исследования	46
2.3.2. Техника оперативных вмешательств.....	48
2.3.2.1. Этап санации.....	49
2.3.2.2. Установка антимикробного спейсера.....	50
2.3.2.3. Одноэтапное реэндопротезирование	50

2.3.2.4. Резекционная артропластика без или в сочетании с несвободной пересадкой (транспозицией) осевого мышечного лоскута m. vastus lateralis.....	51
2.3.3. Послеоперационное ведение пациентов	51
2.3.4. Методы клинико-экономического анализа.....	53
2.3.5. Методы статистического анализа.....	53
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ГРУПП.....	55
3.1. Результаты микробиологического исследования в ретроспективной когорте пациентов.....	56
3.1.1. Этиология ППИ в ретроспективных группах исследования(1Р и 2)...	56
3.1.2. Влияние этиологии ППИ на исход лечения в ретроспективных группах исследования (1Р и 2Р)	60
3.2. Влияние типа saniрующей операции на исходы комплексного лечения	62
3.3. Изучение факторов риска рецидива перипротезной инфекции у пациентов с неустановленной в дооперационном периоде этиологией ППИ	65
3.3.1. Половозрастные показатели.....	65
3.3.2. Анамнестические данные	65
3.3.3. Костные и мягкотканые дефекты	68
3.3.4. Показатели периоперационного периода	71
3.3.5. Лабораторные показатели	71
3.3.6. Антибактериальная терапия.....	72
3.3.7. Комплексное влияние факторов со стороны пациента на эффективность купирования ППИ в группе 1Р	72
3.5. Резюме.....	74
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ПРОФИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ ППИ.....	76
4.1. РАЗРАБОТКА СРЕДСТВА ДЛЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ЛОКАЛЬНОЙ АБТ.....	78
4.1.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МОДИФИКАЦИИ СОСТАВА СРЕДСТВА ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ АБТ	78
4.1.2. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ЛОКАЛЬНОЙ АБТ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗРАБОТАННОГО ПОЛИМЕРНОГО ГЕЛЯ	81

4.2. Эффективность лечения профильных пациентов с применением краткосрочной локальной антибактериальной терапии	83
4.2.1. Сравнительный анализ лечения пациентов с низким риском рецидива ППИ	84
4.2.2. Сравнительный анализ лечения пациентов с высоким риском рецидива ППИ.....	88
4.3. Резюме	96
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫБОРУ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У ПРОФИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	99
5.1. Результаты клинико-экономического анализа лечения профильных больных.....	100
5.1.1. Затратная эффективность лечения пациентов с низким риском рецидива ППИ.....	100
5.1.2. Затратная эффективность лечения пациентов про- и ретроспективной групп с высоким риском рецидива ППИ	103
5.2. Рекомендации и алгоритм выбора тактики лечения профильных больных.....	108
5.3. Резюме.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	145
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тотальное эндопротезирование (ТЭП) тазобедренного сустава (ТБС) зародилось в 60-х годах XX века и стало «операцией столетия», произведя революцию в ортопедической хирургии [1].

На данный момент риск инфекционных осложнений, связанных с первичным ТЭП ТБС, снижен до 0,5-1,0% в развитых странах, однако постоянно растущее число выполняемых операций ТЭП ведет к росту абсолютного числа инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [2, 3].

Развитие у пациента перипротезной инфекции (ППИ) ассоциировано со значимо большей частотой периимплантных переломов, длительностью пребывания в стационаре, инвалидизацией и смертностью пациентов [4, 5]. По данным регистра эндопротезирования НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, в 40,7% ревизионных вмешательств их причиной был инфекционный процесс [6]. В Новой Зеландии в период с 2011 по 2012 г. абсолютное число случаев ППИ утроилось, в Австралии в структуре причин ревизий инфекция с 2022 г. занимает первое место [7, 8]. Н.С. Николаев с соавт. сообщили о 2,1% «неожиданных» инфекций при асептических ревизиях [9]. Кроме того, инфекционные осложнения в эндопротезировании ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на систему здравоохранения [10].

Степень разработанности темы исследования

Риск неудач при лечении ППИ по сей день остается достаточно высоким, находясь в пределах 10–29% при выполнении операции двухэтапного ревизионного эндопротезирования (реЭП) [11, 12]. По данным В.В. Павлова с соавт., доля рецидивов после первого и второго этапов сопоставима – 13,8% и 12,8% соответственно [13]. Для одноэтапного реЭП показатели рецидивирования инфекции несколько ниже – 3,2–3,4%, так как широкое применение данного вмешательства ограничено рядом строгих противопоказаний [14, 15]. Высокая

частота рецидивирования обусловлена самыми различными пациент-зависимыми и пациент-независимыми факторами.

Эффективность комплексного лечения в значительной степени определяет этиология инфекционного процесса – вид микробного возбудителя и его антибиотикочувствительность [16]. Около 85% случаев ППИ обусловлены мономикробной инфекцией, к превалирующим патогенам относят коагулазо-негативных стафилококков (27–43%) и *Staphylococcus aureus* (27%) [17, 18].

Эффективность купирования полимикробной инфекции, встречающейся в среднем у 15–25% больных с хронической ППИ ТБС [18], крайне низка и составляет, по некоторым данным, 27,8–32,4% [19, 20]. При этом выделение Грам(-) возбудителя в составе микробных ассоциаций (МА) увеличивает риск рецидива более чем в 4 раза [21]. Другой немаловажной проблемой является постоянно возрастающая устойчивость возбудителей к антибиотикотерапии (АБТ) [22, 23].

По данным зарубежных авторов, в среднем у 5-10% пациентов диагностируют культура-негативную (culture-negative) ППИ (КНИ, КН ППИ), когда этиология инфекции не может быть установлена в ходе всего лечебного процесса [18]. В исследовании А.М. Ермакова с соавт. у 7% больных с хронической ППИ ТБС патоген не был изолирован [24]. Ведущей причиной возникновения данного феномена принято считать прием антимикробных препаратов менее чем за 2 недели до выполнения микробиологического исследования МБИ [25]. Немаловажную роль играет наличие синовиальной жидкости в суставе: В.Ю. Мурылев с соавт. сообщили о «сухом суставе» у 15% пациентов с хронической ППИ ТБС [26]. Кроме того, особенности патогенеза имплантат-ассоциированной инфекции определяют наличие в организме пациента депо бактерий и, как следствие, значительную долю несовпадений результатов МБИ до- и интраоперационно взятых материалов [27, 28]. Совокупность перечисленных факторов делает зачастую невозможным назначение этиотропной АБТ на момент выполнения операции пациенту с хронической ППИ.

Проведение высокодозной системной терапии нередко ассоциировано с развитием системных нежелательных эффектов [29, 30], тогда как локальная АБТ

лишена указанных недостатков и позволяет достичь высоких концентраций действующих веществ в очаге остеомиелита. В ряде научных публикаций продемонстрирован успешный опыт сочетания одноэтапного реЭП с внутрисуставным введением антибактериальных препаратов у пациентов с КН ППИ, а также с инфекцией, вызванной грамотрицательными, полирезистентными или редкими микроорганизмами [31–35].

Глобальной тенденцией является снижение продолжительности пребывания пациентов в стационаре, так как длительный предоперационный период ассоциирован с риском контаминации антибиотикорезистентными внутрибольничными возбудителями [36].

Таким образом, объективная реальность выдвигает новые требования к организации тактики ведения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава не установленной на момент санирующей операции этиологии.

Цель исследования – сформулировать рекомендации по тактике ведения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава не установленной на дооперационном этапе этиологии на основании изучения эффективности санирующего этапа лечения и выявления факторов риска неблагоприятных исходов.

Задачи исследования

1. Выполнить аналитический обзор научных публикаций, посвящённых изучению тактики лечения перипротезной инфекции и его эффективности в зависимости от этиологии инфекционного процесса.

2. Оценить ретроспективно за период 2021–2022 гг. долю больных с не установленной в дооперационном периоде этиологией ППИ и эффективность проведенного комплексного лечения в зависимости от типа выполненной санирующей операции.

3. Определить значимые факторы, влияющие на эффективность комплексного лечения пациентов с неустановленной в дооперационном периоде этиологией ППИ.

4. Разработать и клинически апробировать способ локальной эмпирической антибактериальной терапии пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава неустановленной на дооперационном этапе этиологией.

5. Сформулировать рекомендации по рациональному выбору хирургического вмешательства и ведению пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава неустановленной на дооперационном этапе этиологии.

Научная новизна исследования

1. Получены новые сведения о частоте выявления КНИ у пациентов с хронической ППИ ТБС по результатам МБИ дооперационных (27,3%) и интраоперационных биоматериалов (5,7%) и отсутствию значимого влияния неустановленной до операции этиологии на исходы комплексного лечения.

2. Определен перечень факторов риска рецидива хронической ППИ ТБС вне зависимости от её этиологии, и установлена статистически значимая ($p < 0,001$) зависимость результатов комплексного лечения профильных больных от количества выявленных до операции факторов.

3. Впервые предложен подход к отбору кандидатов для одноэтапного реЭП на основании определения степени риска рецидива на дооперационном этапе у пациентов с хронической ППИ ТБС неустановленной этиологии.

4. Разработан оригинальный полимерный гель для локальной антибактериальной терапии (патент RU 2822155 C1), характеризующийся противовоспалительным действием, повышенной диффузией в окружающие ткани и высокой активностью в отношении широкого спектра патогенов, включая полирезистентные штаммы возбудителей.

Практическая значимость диссертационного исследования

1. Определение количества факторов риска из предложенного перечня позволяет до санирующего вмешательства установить у пациента низкий или высокий риск рецидива и дифференцированно подойти к выбору типа оперативного вмешательства.

2. Полученные данные о купировании хронической ППИ неустановленной этиологии после одноэтапного реЭП у 96,3% пациентов с определенным до операции низким риском рецидива, включая случаи с наличием свищевого хода и/или одного из факторов риска, позволяют выполнять данное хирургическое вмешательство на фоне эмпирической системной АБТ.

3. Определены показания к применению краткосрочной локальной АБТ оригинальным полимерным гелем (патент RU 2822155 С1): при одноэтапном реЭП пациентам низкого риска с наличием свищевого хода и/или фактора риска рецидива, а также при выполнении резекционной артропластики пациентам с высокого риска.

4. Сформулированы рекомендации по рациональному выбору тактики ведения пациентов с хронической ППИ ТБС в зависимости от установленного на дооперационном этапе риска рецидива, и подтверждена их клинико-экономическая эффективность.

Методология и методы исследования

Выполненное исследование включает аналитическую и клиническую части. В ходе аналитической части была изучена тактика и эффективность лечения различных этиологических форм хронической ППИ тазобедренного сустава, а также выполнен систематический обзор 26 ретроспективных исследований, посвященных существующим подходам к определению и лечению больных с культура-негативной ППИ.

Клиническая часть включала два взаимосвязанных этапа: ретро- и проспективный. В ходе ретроспективного этапа была изучена эффективность купирования хронической ППИ в зависимости от типа выполненной операции,

установлена доля больных с неустановленной в дооперационном периоде этиологией ППИ, а также факторы риска рецидива инфекции, которые могут быть выявлены в ходе предоперационного обследования профильных пациентов. Результаты анализа легли в основу дифференцированного подхода к определению риска рецидива ППИ: у пациентов с впервые выявленной ППИ, без или с одним негативным фактором риск считали низким, в остальных случаях – высоким.

Полученные на ретроспективном этапе данные были учтены в ходе проспективного этапа при формировании подгрупп пациентов низкого и высокого риска рецидива, в ходе лечения которых были применены сформулированные рекомендации по выбору saniрующего вмешательства и апробирован оригинальный полимерный гель для локальной антибактериальной терапии (патент RU 2822155 C1). Анализ клинико-экономической эффективности применения различных хирургических методик у профильных пациентов подтвердил целесообразность дифференцированного подхода к определению риска рецидива, что позволило разработать алгоритм рационального выбора тактики ведения пациентов с хронической ППИ ТБС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Отсутствие роста возбудителя ППИ по результатам МБИ интраоперационных биоматериалов встречается существенно реже, чем при исследовании дооперационных, что определяет значительные колебания частоты встречаемости культура-негативной инфекции в профильных научных публикациях.

2. Наличие у пациента с хронической ППИ операций реэндопротезирования в анамнезе, массивных дефектов вертлужной впадины типов 3А и 3В по W.G. Paprosky, гнойных затеков в мягкие ткани, системных заболеваний соединительной ткани, заболеваний щитовидной железы и рецидивирующего характера инфекции увеличивает вероятность неблагоприятного исхода лечебного процесса.

3. Выполнение одноэтапного резднопротезирования в сочетании с проведением локальной краткосрочной АБТ пациентам с низким риском рецидива и неустановленной на дооперационном этапе этиологией ППИ позволяет достигнуть высокой эффективности комплексного лечения вне зависимости от наличия свищевого хода и фактора риска.

Апробация и реализация результатов исследования

Основные положения выполненного диссертационного исследования были доложены на Всероссийской конференции молодых ученых «Вреденовские игры» (Санкт-Петербург, 2024; 2026), XI Всероссийском Приоровском форуме (Москва, 2024), научно-практической конференции с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт-Петербург, 2025).

По материалам диссертации были опубликованы 4 печатные работы, из них 3 – статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований, получен патент на изобретение (RU 2822155 C1).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения гнойной хирургии № 4 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, а также используются при обучении ординаторов, аспирантов и травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования в Центре.

Личное участие автора

Диссертантом самостоятельно был проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций по теме исследования для обоснования актуальности цели и задач, была выполнена аналитическая часть диссертационной работы.

На ретроспективном этапе клинической части исследования автором самостоятельно были изучены истории болезни пациентов ретроспективной выборки, полученные данные были собраны в единую компьютерную базу и статистически обработаны. Автор принимал участие в проведении экспериментов при разработке антимикробной композиции, на проспективном этапе им были самостоятельно отобраны пациенты для включения в проспективную группу, проанализированы результаты клинико-рентгенологических и лабораторных исследований. Автор участвовал в ведении больных в качестве ассистента, лично проводил контрольные осмотры и телефонные опросы пациентов клинических групп в течение срока наблюдения. Полученные данные были фиксированы автором в компьютерной базе и статистически обработаны.

Диссертантом были интерпретированы результаты выполненных исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст и автореферат диссертации. Помимо этого, диссертант активно принимал участие в подготовке заявки на изобретение, публикаций по теме диссертации, выступал с научными докладами по результатам проведенных исследований.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертационного исследования представлены на 148 страницах текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа содержит 22 таблицы и 26 рисунков. Список литературы включает 169 источников: из них 44 – отечественных и 125 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Тотальное эндопротезирование (ТЭП) тазобедренного сустава (ТБС) было изобретено в 60-х гг. XX века и произвело революцию в ортопедической хирургии, став «операцией столетия», несмотря на значительный опыт ошибок и неудач, накопленных в ходе эволюции конструкции эндопротезов и хирургической техники [1, 37]. На данный момент риск осложнений, связанных с первичной артропластикой тазобедренного сустава, снижен в развитых странах до 0,5–1,0%. Однако постоянно растущее число выполняемых операций ТЭП ведет к росту абсолютного числа неудовлетворительных результатов лечения в послеоперационном периоде [2, 3, 5].

Перипротезная инфекция (ППИ) — одно из наиболее частых и тяжелых осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава, ассоциированное со значимо большей частотой периимплантных переломов, длительностью пребывания в стационаре, инвалидизацией и смертностью пациентов [4]. Повсеместно отмечается рост доли и абсолютного числа инфекционных ревизий [26]. По данным И.И. Шубнякова с соавт., немногим менее половины ревизионных вмешательств в НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена выполняются вследствие инфекционного процесса [6]. По данным новозеландского регистра эндопротезирования, в период с 2011 по 2012 г. абсолютное число случаев ППИ устроилось, в Австралии в структуре причин ревизий инфекция с 2022 г. занимает первое место [7, 8]. Вероятность развития инфекционных осложнений после артропластики определяется разными факторами: со стороны пациента значимое негативное влияние оказывают тяжелая сопутствующая патология, иммуноскомпрометированный статус, предшествующий перелом шейки

бедренной кости и др. [38, 39]. К пациент-независимым факторам относят продолжительность операции, вид анестезии и хирургический доступ [38, 40].

С целью разработки стандартизированных подходов к диагностике, лечению и предупреждению развития инфекционных осложнений после ТЭП в 2013, 2018 и 2025 гг. были проведены Международные согласительные конференции по мышечно-скелетной инфекции [41].

Лечение ППИ является вызовом для всей системы здравоохранения и сопряжено со значительными финансовыми издержками. В США прогнозируемые затраты на лечение ППИ ТБС в 2030 г. достигнут \$753.4 млн [10]. В Российской Федерации стоимость одноэтапного реэндопротезирования в среднем составляет 324 531 руб., двухэтапного – 683 328 руб. [42]. Серьезной проблемой является недостаточная настороженность в отношении инфекционных осложнений после ТЭП, отсутствие преемственности на этапах оказания помощи и низкая эффективность системы маршрутизации профильных больных [42-44].

1.2. СУЩЕСТВУЮЩИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ППИ

В профильной научной литературе можно найти множество классификаций перипротезной инфекции, рассматривающих разные аспекты инфекционного процесса, однако все они носят скорее вспомогательный характер, позволяя уточнить или дополнить диагноз.

Наибольшее распространение в клинической практике получили те разработки, которые дают возможность связать срок манифестации инфекции с путем ее распространения и на основании этих данных строить алгоритмы диагностики и лечения. Впервые данный подход был предложен М. Coventry в 1975 г. [45]. Однако действительно широкое применение получила разработанная в 1996 г. классификация Т.Д. Tsukayama благодаря ее простоте и универсальности [46]. Инфекцию с манифестацией в первые 4 недели после эндопротезирования, считают острой (ранней) послеоперационной и относят к первому (I) типу; в период от 4 недель до года – поздней хронической и относят ко второму (II) типу; при сроке более одного года после первичного вмешательства – острой гематогенной и

относят к третьему (III) типу. Четвертому (IV) типу ППИ соответствуют положительные интраоперационные культуры: рост возбудителя как минимум из 2 образцов, взятых в ходе ревизионного эндопротезирования, выполняемого по асептическим причинам.

Первой попыткой системного подхода была классификация, разработанная E.J. McPherson с соавт. [47]. Целью авторов являлась возможность прогнозировать успешность реимплантации эндопротеза после первого этапа двухэтапного реЭП, основываясь на типе инфекции, совокупной картине общего и локального статуса больного. Необходимо отметить, что данная разработка имеет много общего с классификацией Cierny и DiPasquale для остеомиелита [48]. Классификация McPherson имеет три независимых части, каждая из которых включает три пункта. Типы перипротезной инфекции (I-III), по аналогии с классификацией T.D. Tsukayama (1996), учитывают интервал от эндопротезирования до манифестации инфекционного процесса. Оценка коморбидности пациентов основана на наличии компрометирующих факторов, негативно влияющих на иммунную систему и общий соматический статус (типы А, В и С). При оценке локального статуса нижней конечности ключевую роль авторы отводят возможности укрытия операционной раны мягкими тканями, компенсации местного кровоснабжения и целостности кожных покровов (типы 1, 2 и 3). Несмотря на то, что исследования, оценивающие надежность и прогностическую ценность данной классификации имеют целый ряд ограничений (малое число наблюдений, ретроспективный характер и т.д.), Международная консенсусная группа по ортопедической инфекции в 2018 г. рекомендовала дальнейшее использование и развитие этой системы [41].

В 2018 году C. Li с соавт. дополнили разработанный ранее W. Zimmerli (2014) подход к оценке инфекционного процесса, в основе которого лежит не только интервал времени от эндопротезирования до манифестации симптомов, но и особенности имплантат-ассоциированной инфекции, а именно зрелость биопленки [49]. Клиническая привлекательность данной классификации обусловлена ее

простотой и патогенетической обоснованностью, что позволило включить ее в клинические рекомендации (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Классификация ППИ по Li C. с соавт.

Тип ППИ	Острая ППИ	Хроническая ППИ
Патогенез: послеоперационная гематогенная	Ранняя (<4 недель п/о) <3 недель наличия симптомов	Поздняя (≥4 недели п/о) ≥3 недель наличия симптомов
Зрелость биопленки	Незрелая	Зрелая
Клинические признаки	Острая боль в области ТБС, фебрильная температура тела, отек и/или покраснение в области сустава	Хронический болевой синдром в области ТБС, расшатывание ЭП, свищевой ход
Возбудители	Высоковирулентные: <i>S.aureus</i> , Гр(-) бактерии (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i>)	Низковирулентные: коагулазо-негативные стафилококки (КНС), <i>P.acnes</i>
Хирургическая тактика	Дебридмент с сохранением ЭП (DAIR)	Удаление всех компонентов ЭП (одно- или двухэтапное реЭП)

1.3. СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ППИ (DAIR)

Как уже было указано, к острой ППИ относят инфекционные осложнения после ТЭП ТБС в первые 3 недели после манифестации симптомов (острая гематогенная) или же развившиеся в течение первых четырех недель после

хирургического вмешательства (ранняя послеоперационная) (табл. 1.1). В указанные временные периоды биопленка считается незрелой и может быть разрушена механически, ППИ может быть купирована с помощью дебридмента с сохранением эндопротеза, при этом замене подвергаются только подвижные компоненты (DAIR – debridement, antibiotics and implant retention) [49].

Эффективность данного вмешательства значительно варьирует по данным литературных источников. В проспективном исследовании S. Tschudin-Sutter с соавт. инфекция была успешно купирована в 89,1% случаев у пациентов с продолжительностью симптомов ≤ 3 недель, стабильным эндопротезом, неосложненным мягкими тканями (отсутствуют абсцессы или свищи), а также возбудителями, чувствительными к пероральным антибиотикам [50]. Авторы указывают, что высокая эффективность лечения была связана, прежде всего, со строгим соблюдением перечисленных критериев.

В систематическом обзоре 12 профильных исследований средняя эффективность DAIR составила 71% (55,5–90,0%), во всех исследованиях были четко определены и соблюдены критерии применения данного вмешательства [51]. Авторы подчеркивали прогностическую значимость временного интервала от возникновения симптомов до момента выполнения операции.

При развитии рецидива ППИ после процедуры DAIR рекомендовано выполнение одно- или двухэтапного реЭП с удалением компонентов эндопротеза [52].

1.4. СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ППИ

Критериями хронической ППИ является наличие симптомов инфекции более 3 недель или манифестация их спустя ≥ 4 недели после операции. Для лечения данной патологии был разработан ряд методик, каждая из которых обладает своими преимуществами и недостатками.

В последние несколько десятилетий значительную популярность как у врачей, так и у пациентов приобрело одноэтапное ревизионное эндопротезирование,

которое позволяет избежать повторной операции и связанных с ней потенциальных осложнений. Кроме того, данное вмешательство ассоциировано с более низкой смертностью, меньшей продолжительностью госпитализации и меньшими экономическими затратами, снижением частоты перипротезных переломов и вывихов ЭП, большей удовлетворенностью пациентов результатами лечения [53, 54]. По данным крупного метаанализа A.L. Goud с соавт., эффективность одноэтапного реЭП составила в среднем 94,3% (95% ДИ 96,3-91,3%) [55]. Общепринятыми показаниями для данного вмешательства является наличие в дооперационном периоде данных о возбудителе ППИ и его чувствительности к большинству препаратов пероральной АБТ [41]. В крупном систематическом обзоре, посвященном показаниям к одноэтапному реэндопротезированию, из 22 включенных исследований в 15 этиология инфекционного процесса была обусловлена коагулазо-негативными стафилококками (преимущественно *S.epidermidis*), в 4 исследованиях ППИ была вызвана *S.aureus* [56].

До настоящего времени одноэтапное реЭП остается неоднозначным выбором у пациентов с грамотрицательными возбудителями инфекции, так как эффективность купирования ППИ данной этиологии является крайне низкой: по данным О.С. Туфановой с соавт., в 48,3% случаев выделения *Klebsiella spp.* инфекция не была купирована, из них в 29,3% наблюдений наступил летальный исход [57]. Высокая доля неблагоприятных исходов лечебного процесса характерна для инфекции, вызванной стрептококками и анаэробными возбудителями [58, 59].

Другими важнейшими условиями для одноэтапного лечения является достаточное количество мягких тканей в области хирургического вмешательства для надежного укрытия компонентов эндопротеза и отсутствие иммунодефицитных состояний [56, 60]. Кроме того, применение одноэтапной методики не рекомендовано пациентам с выраженной потерей костной массы бедренной кости (тип IIIA по W.G. Paprosky и больше) [61].

В то же время к нерешенным проблемам относят допустимый объем инфекционного поражения мягких тканей и кости, пути создания локального депо

антимикробных средств, а также применение данного типа хирургического вмешательства в условиях отсутствия информации о возбудителе инфекции или устойчивости патогенов к антимикробным препаратам [15, 60, 62].

Двухэтапное ревизионное эндопротезирование до настоящего времени остается наиболее распространенным методом лечения хронической ППИ ТБС и применяется более чем у 80% пациентов с данной патологией [63-65]. По данным крупного метаанализа 46 исследований, эффективность двухэтапного реЭП составила в среднем 91,6% (95% ДИ 93,1–90,1%) [55]. В профильной литературе все чаще публикуются критические оценки данной методики: к основным ее недостаткам относят высокую стоимость, длительный период нетрудоспособности пациента, продолжительные курсы АБТ, риск значительной кровопотери, периимплантные переломы, вывихи антимикробных спейсеров и т.д. [13, 66-68]. W. Zimmerli с соавт. рекомендуют применение «классического» двухэтапного реэндопротезирования только пациентам с ППИ, вызванной трудными для эрадикации микроорганизмами (ТДЭ) [70]. По данным отечественных ученых, эффективность данного вмешательства у пациентов с трудноизлечимой ППИ (difficult-to-treat - DTT) была низкой и составила лишь 45,3% [71].

Двухэтапная методика также является методом выбора для пациентов с полимикробной этиологией инфекции, частота встречаемости которой составляет, по разным данным, 6-29% случаев ППИ, в отдельных исследованиях – до 47%, а ее развитие может быть обусловлено сочетанием целого ряда неблагоприятных факторов [19, 20, 72]. В исследовании С.А. с соавт. у пациентов с двумя и более возбудителями доля благоприятных исходов лечения составила всего 27,8% ($p < 0,0001$), при этом более 60% рецидивов ППИ были обусловлены наличием МА с Грам(-) патогенами в составе [19, 20, 72]].

В поисках путей снижения экономических затрат и повышения эффективности лечения профильных пациентов было предложено сократить интервал между первым и вторым этапом реЭП до 2-3 недель [73-75]. Данный срок является достаточным для значительного подавления активности патогенов и восстановления мягких тканей перед эндопротезированием, а также позволяет

избежать повторной госпитализации пациентов [70]. В.А. Артюх с соавт. в проспективном исследовании сравнили результаты двух групп пациентов с сокращенными до 3 и до 14 недель интервалами: эрадикация инфекции была достигнута в 85,7% и 96,1% наблюдений соответственно ($p>0,05$), что позволяет рекомендовать сокращение промежутка до 3 недель у ограниченной группы соматически сохраненных пациентов [76].

Применение так называемых «операций отчаяния»: резекционной артропластики (РАп, операция Girdlestone), ампутации и экзартикуляции показано в исключительных случаях, когда добиться эрадикации инфекционного процесса другими путями не представляется возможным, а инфекционный процесс носит рецидивирующий характер [77-79]. Эффективность купирования ППИ при выполнении РА составляет по данным литературы 57,0-97,7% [77, 80, 81]. К основным недостаткам данной методики относятся крайне низкие функциональные результаты [82, 83], а также технические трудности при реимплантации эндопротеза и высокие риски рецидива инфекции [80, 84, 85]. При необходимости замещения мягкотканых дефектов в области ТБС одной из наиболее широко применяемых методик является пересадка несвободного мышечного лоскута и *m. vastus lateralis* (НМП) [86, 87]. По данным проспективного исследования В.Н. Ливенцова с соавт., выполнение данного вмешательства у пациентов с трудноизлечимой перипротезной инфекцией позволило достигнуть стойкого купирования инфекционного процесса в 95,8% наблюдений [77].

1.5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ КУЛЬТУРА-НЕГАТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИИ ППИ В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ

Поворотным моментом в подходах к лечению ППИ явилось понимание патогенеза имплантат-ассоциированной инфекции. Важнейшей характеристикой ее возбудителей является способность образовывать на поверхности компонентов эндопротеза биопленку – сложную биологическую 3D-структуру, служащую для

защиты микроорганизмов от воздействия антибактериальных препаратов и клеток иммунитета [88]. В составе биопленок возбудители находятся в виде сессильных («сидячих») и свободноживущих (планктонных) форм. Питательные среды (например, агар) были изначально разработаны для облегчения роста и репликации именно планктонных форм бактерий, тогда как сессильные формы зачастую невозможно обнаружить стандартными бактериологическими методами. Кроме того, наличие защиты от иммунной системы макроорганизма и противомикробных препаратов приводит к персистенции у пациента инфекционного процесса, и, как следствие, к длительному и широкому применению антибиотиков, что ведет к гибели планктонных форм в полости сустава и отсутствию роста патогена при использовании стандартных методов культивирования [89]. Данный механизм является одной из основных причин возникновения феномена культура-негативной ППИ.

Другой распространенной причиной является снижение метаболической активности и способности к росту у микроорганизмов, живущих в периферических областях биопленки в условиях дефицита кислорода и питательных веществ [91], что приводит к ложноотрицательным результатам МБИ [90, 91] и ограничивает эффективность антибактериальных препаратов, поскольку большинство агентов не могут воздействовать на клетки с остановленным или замедленным ростом [93, 94]. Данные характеристики жизнеспособных, но некультивируемых микроорганизмов (vital, but non-culturable - VBNC) также играют важную роль в патогенезе культура-негативной ППИ [94, 95, 96].

Перечисленные особенности имплантат-ассоциированной инфекции во многом определяют невозможность установить этиологию ППИ в дооперационном периоде. По данным систематического обзора T.J.A. van Schaik с соавт., совпадение результатов МБИ синовиальной жидкости до операции и интраоперационно взятых тканевых биоптатов было установлено в 52–79% случаев [97]. Другой важной проблемой является наличие у значительной доли пациентов функционирующего свищевого хода, что делает невозможным получение суставной жидкости, или же ее количество оказывается недостаточным для исследования. Микробиологические

исследования раневого свищевого отделяемого часто не позволяют сделать верный вывод об этиологии ППИ, так как поверхностные отделы свищевого хода всегда контаминированы микроорганизмами с поверхности кожи. Отечественными учеными был разработан и запатентован способ взятия тканевых биоптатов из глубины свищевого хода, с поверхности кости или эндопротеза (патент на изобретение RU 2698175 C1). Но даже в результате применения данной методики только у 40% пациентов со свищевой формой ППИ имело место совпадение результатов посевов до и после операции [98].

Обращает на себя внимание и повсеместная тенденция к снижению продолжительности госпитализации в ортопедических стационарах, что нередко вынуждает отказываться от длительного ожидания результатов МБИ до операции. Существенный вклад в сокращение дооперационного периода внесла пандемия COVID-19, когда сроки предоперационного обследования пациентов травматолого-ортопедического профиля повсеместно уменьшались с целью снижения риска вспышки коронавирусной инфекции среди госпитализированных больных [99]. Как следствие, откладывать санирующее вмешательство до получения окончательных результатов МБИ зачастую не представлялось возможным.

Невозможность определения точной этиологии ППИ в предоперационном периоде препятствует раннему началу этиотропной антибиотикотерапии. С первых суток послеоперационного периода пациентам назначают эмпирическую АБТ по принципу «educated guess» («обоснованное предположение» [25], что требует регулярного локального микробиологического мониторинга спектра ведущих возбудителей и их антибиотикорезистентности [100]. Кроме того, назначение некоторых комбинаций препаратов для эмпирической терапии в нагрузочных дозах ассоциировано с риском развития острого повреждения почек [30], что может существенно повлиять на исходы лечения ППИ и в ряде случаев привести к необходимости коррекции получаемой пациентом терапии [101].

1.6. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ПОДХОДОВ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ КУЛЬТУРА-НЕГАТИВНОЙ ППИ

На данный момент среди травматологов-ортопедов отсутствует единое мнение о том, в каком именно случае ППИ может быть названа культура-негативной. E.F. Verbari с соавт. впервые в 2007 г. ввели термин «culture-negative PJI» и описали его как отсутствие роста аэробных или анаэробных возбудителей при микробиологическом исследовании образцов тканей, окружающих эндопротез [102].

В исследовании J. Palan с соавт. (2019) подчеркнута необходимость дифференцировки истинно-отрицательных результатов предоперационных МБИ (7-15% наблюдений), когда диагноз асептического расшатывания является более вероятным, и ложно-отрицательных, когда патоген не может быть выделен в силу ряда причин, однако его наличие несомненно [102].

Чаще всего под термином «culture-negative PJI» понимают отсутствие роста возбудителей во всех образцах, взятых в ходе лечебного процесса [31, 102, 104-120]. Частота встречаемости культура-негативной ППИ при данном подходе составляет от 7 до 30,8% случаев (табл. 1.2). В ряде научных работ можно встретить иной подход, когда термин «culture-negative» применяется к тем случаям, когда рост возбудителя отсутствовал только в предоперационном периоде [121-127]. Для данной группы исследований характерна выраженная разнородность в интерпретации термина КН ППИ.

Золотым стандартом лечения КН ППИ длительное время считали двухэтапное реэндопротезирование [105, 107, 108, 121]. К преимуществам этапной методики относили возможность подготовки мягких тканей и кости к последующей реимплантации эндопротеза, возможность повторной установки спейсера с длительным курсом АБТ в случае развития рецидива инфекции. Длительное время выполнение одноэтапного реЭП было не рекомендовано пациентам с КН ППИ из-за отсутствия данных о возбудителе инфекции, его антибиотикочувствительности и невозможности назначения этиотропной АБТ сразу после операции [56].

Однако в последнее время появляется все большее число работ, посвященных успешному расширению показаний к данному вмешательству [31, 106, 124].

Накопленный в профессиональном сообществе опыт лечения культура-негативной ППИ позволяет анализировать результаты применения различных типов saniрующих вмешательств. По результатам метаанализа Y.H. Lai с соавт., в среднем у 32,5% пациентов (9,9-73,3%) этиология инфекционного процесса не была установлена [128]. Исходы лечения КН и КП ППИ значимо не различались ($OR=1,20$, 95% ДИ: 0,84-1,70): эффективность двухэтапного реэндопротезирования (реЭП) в обеих группах равнялась 82,5%, одноэтапного реЭП – 90,6% и 94,5% соответственно.

По результатам другого крупного метаанализа, результаты применения двухэтапного реЭП были значимо лучше у пациентов с неустановленным возбудителем инфекции, чем в случаях, когда патоген был идентифицирован, – купирование инфекции было достигнуто в 83,9% и 79,6% соответственно ($p=0,002$) [129]. Эффективность одноэтапного реэндопротезирования не имела значимых отличий – 88,5% и 92,4% соответственно ($p=0,23$).

При изучении результатов лечения больных в зависимости от подхода к определению культура-негативной ППИ нельзя сделать вывод об очевидной разнице в эффективности купирования инфекции (табл. 1.2).

Примечательно, что исследования, в которых авторы описывали «culture-negative» как отсутствие роста возбудителя только до операции, характеризуются малым числом наблюдений и не во всех случаях имеют группу сравнения.

**Характеристики исследований, посвященных лечению КН ППИ в зависимости от
подхода к ее определению**

Авторы	Сустав	Опреде- ление КНИ	Доля КНИ, %	Операции	Доля благопр. исходов КН (%)/ КП (%)
Berbari et al., (2007) [102]	КС (55%), ТБС (45%)	До+интра	7%	DAIR, 2-х эт. реЭП, РАп	82%/ НД
Malekzadeh D. et al., (2010) [110]	КС (50%), ТБС (50%)	До+интра	50%	DAIR, 1-эт., 2- х эт. реЭП, РАп	75%/ 79%
Huang R. et al. (2012) [111]	ТБС (44%), КС (56%)	До+интра	19,2%	DAIR, 2-х эт. реЭП	73%/ 73%
Choi et al. (2013) [108]	КС (50%), ТБС (50%)	До+интра	23%	2-х эт. реЭП	85%/ 61%
Bori G. et al. (2014) [124]	ТБС (100%)	До	15,8%	1-эт. реЭП	100%/ НД
Kim Y.H. et al. (2015) [112]	КС (100%)	До+интра	26,7%	DAIR, 2-х эт. реЭП	70,6%/ 64,3%
Kim Y.H. et al. (2015) [113]	КС (100%)	До+интра	42,1%	DAIR, 2-х эт. реЭП	68,6%/ 64,3%
Tan T.L. et al. (2016) [115]	КС (62,9%), ТБС (37,1%)	До+интра	15,2%	2-х эт. реЭП	79,1%/ 54,5%
Li H. et al. (2017) [115]	КС (100%)	До+интра	13,9%	1-эт., 2-х эт. реЭП	92,7%/ 88,9%
Kang J.S. et al. (2018) [117]	ТБС (100%)	До+интра	17,6%	2-х эт. реЭП	100%/ 95,7%
Wang J. et al. (2018) [118]	ТБС (100%)	До+интра	32,7%	2-х эт. реЭП	100%/ 89,7%
Santoso A. et al. (2018) [107]	ТБС (100%)	До+интра	32,1%	2-х эт. реЭП	96,3%/ 91,2%
Ibrahim M.S. et al. (2018) [121]	ТБС (100%)	До	50%	2-х эт. реЭП	94%/ 94%
Tan T.L. et al. (2018) [119]	КС (37%), ТБС (63%)	До+интра	22%	DAIR, 1-эт., 2- х эт. реЭП	68,2%/ НД

Продолжение таблицы 1.2

Ji B. et al. (2020) [31]	ТБС (100%)	До+интра	21%	1-эт. реЭП	90,2%/94,3%
Bongers J et al. (2020) [126]	КС (100%)	До	46,9%	2-х эт. реЭП	89,2%/66,7%
Greenfield BJ et al. (2021) [122]	ТБС (100%)	До	26,7%	1-эт. реЭП	90,9%/96,4%
Razii N. et al. (2021) [127]	КС (100%)	До	19%	1-эт. реЭП	100%/88,2%
van Sloten et al. (2022) [109]	КС (74,3%), ТБС (25,7%)	До+интра	4,5%	DAIR, 1-эт., 2-х эт. реЭП	95,7%/НД
Xu Z et al. (2022) [106]	КС (41,6%), ТБС (58,4%)	До+интра	31,2%	DAIR, 1-эт., 2-х эт. реЭП	86,4%/87,5%
Zanna L. et al. (2023) [123]	КС (45,5%), ТБС (54,5%)	До	3,4%	1-эт. реЭП	90,9%/НД
Karczewski D. et al. (2023) [125]	ТБС (100%)	До	33,3%	1-эт. реЭП	100%/96,7%
Любимова Л.В. с соавт. (2023) [104]	КС (100%)	До+интра	29,1%	2-х эт. реЭП	100%/87,7%
de Araujo L.C.T. et al. (2024) [120]	КС (50%), ТБС (50%)	До+интра	11,1%	DAIR, 1-эт., 2-х эт. реЭП, РАп, амп-я, экзарт-я	НД
Lu H. et al. (2024) [105]	КС (34,5%), ТБС (65,5%)	До+интра	27,6%	2х-эт. реЭП	95,8%/96,8%

- НД – нет данных.

1.7. ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОЙ ППИ

Риск неудач при лечении хронической ППИ ТБС остается достаточно высоким, несмотря на постоянное совершенствование хирургических техник и средств антибактериальной терапии. Согласно данным научной литературы, в течение года после санирующего этапа только 60% больных реимплантируют эндопротез [130], а результаты повторного двухэтапного реЭП в 55% случаев являются неудовлетворительными на пятилетнем сроке наблюдения [131].

Высокая частота рецидивов инфекции может быть обусловлена самыми различными факторами. Анализ результатов применения двухэтапной методики у 7146 пациентов с хронической ППИ ТБС позволил установить значимое негативное влияние на исходы лечения ППИ со стороны ожирения, системных заболеваний соединительной ткани, депрессии, гипоальбуминемии, хронических

заболеваний почек и печени [57, 130, 132]. По данным С.А. Божковой с соавт., белково-энергетическая недостаточность (БЭН) встречается у 70% больных с трудноизлечимой (ТИ) ППИ, а наличие выраженных нарушений нутриционного статуса увеличивает риск ранней ревизии в 2 раза ($p = 0,035$) [133].

Другим важным фактором является наличие у пациента предшествующих saniрующих операций по поводу ППИ [57, 130, 133, 135]. Так, для больных с многократными санациями в анамнезе было доказано четырехкратное возрастание риска рецидива инфекции при выполнении одноэтапного реЭП, что обуславливает необходимость тщательного выяснения анамнеза заболевания в каждом конкретном случае [136]. Не менее настораживающим является наличие у пациента перенесенных ранее ревизионных вмешательств по поводу асептического расшатывания: каждое удаление компонентов эндопротеза сопровождается неизбежной потерей костной массы с формированием значительных дефектов, замещение которых представляет трудности даже для опытных хирургов [61, 67].

На эффективность лечебного процесса оказывают влияние и ятрогенные факторы, которые зачастую остаются неучтенными. В ходе проспективного исследования S. Kilgus с соавт. было установлено, что у 85% больных с рецидивом присутствовал хотя бы один фактор, от них не зависящий [137]. Наиболее частыми причинами неудач были изначально неверный выбор хирургической тактики и антибактериальных препаратов, недостаточно радикальная обработка очага хронического остеомиелита.

1.8. МЕСТО ЛОКАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ППИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Общепринятые подходы к лечению ППИ включают хирургическое вмешательство с последующим интенсивным курсом антибактериальной терапии, однако патогенетические особенности хронической имплантат-ассоциированной инфекции зачастую препятствуют действию антибактериальных препаратов в очаге инфекции. При этом назначение высокодозной системной терапии ассоциировано с развитием системных нежелательных эффектов, в частности с

явлениями нефро- и гепатотоксичности, аллергическими реакциями [29, 30]. В то же время локальная антимикробная терапия (АМТ) позволяет достичь высоких концентраций действующих веществ в очаге остеомиелита при отсутствии указанных недостатков. Еще одним немаловажным преимуществом является предупреждение формирования микробных биопленок на поверхности металлоконструкций, что особенно важно в течение первых нескольких суток после санлирующей операции, когда в кровоток попадают остатки бактериальной биомассы, и снижение риска рецидивирования инфекционного процесса [89]. Первый опыт местного применения АМТ относится к 1981 г., когда Н. W. Buchholz сообщил об успешном выполнении одноэтапного резэндопротезирования ТБС с применением костного цемента, импрегнированного антибиотиком [138]. Данное направление получило активное развитие, и на сегодняшний день в распоряжении травматологов-ортопедов находятся разнообразные по своей структуре и действию материалы для локальной АМТ, которые принято делить на биодеградируемые и небиодеградируемые [139].

Наиболее широко используемым небиодеградируемым материалом является костный цемент на основе полиметилметакрилата (ПММА). Имплантация антимикробного спейсера в ходе первого этапа лечения ППИ позволяет заполнить обширные полости, образующиеся после радикальной хирургической обработки инфекционного очага и удаления компонентов эндопротеза, и создать локальное депо антибиотиков в очаге инфекции [140-142]. Существенным недостатком интраоперационно изготавливаемых конструкций из ПММА является попадание в окружающие ткани не более 10-15% дозы антибиотика из поверхностных слоев костного цемента в первые несколько суток после операции, после чего эффективной элюции не происходит [140, 143, 143]. В связи с этим дальнейшие научные поиски были направлены на разработку биодеградируемых носителей антибактериальных средств.

Одним из наиболее перспективных направлений является технология насыщения костных аллогraftов антибактериальными агентами [145, 146]. Отечественными учеными было доказано значимое влияние показателей давления

на дальнейшую элюцию ванкомицина: выделение антибиотика было более длительным и равномерным при снижении давления [147]. Кроме того, была разработана оригинальная методика импрегнации пористых материалов антибактериальными препаратами, которая позволяет одновременно заместить остеомиелитический дефект и создать депо антибиотика (патент RU 2839413 С). В зарубежных исследованиях описан успешный опыт сочетания данной методики с одноэтапным резэндопротезированием [148].

Другим вектором развития являются биокерамические остеопластические материалы, в основе которых лежат соединения различных солей кальция. Преимуществом данных материалов являются их биорезорбтивные свойства, остеокондуктивность, а также пролонгированная (до 29 дней) элюция эффективных доз антибиотика в окружающие ткани [149, 150]. Установленным недостатком сульфатов кальция является их цитотоксичность [151], тогда как материалы из фосфатов кальция лишены указанного нежелательного эффекта и обладают доказанной остеоиндукцией, воздействуя на факторы остеогенеза [152].

Среди полимерных материалов, подверженных биodeградации, применение в лечении ППИ нашли комбинации на основе коллагена с различными антибиотиками. Отечественными учеными были описаны преимущества применения в клинической практике коллагеновых губок с добавлением гентамицина, которые достоверно снижали частоту развития неблагоприятных исходов лечения ППИ [134, 135], однако в настоящее время данный продукт в РФ отсутствует.

Еще одним перспективным направлением локальной АМТ является применение биорезорбируемых гелей на основе гиалоурановой кислоты и поли-D-L-лактида [153, 154, 155]. В *in vitro* исследовании L. Drago с соавт. полное высвобождение антибактериальных компонентов занимало менее 96 часов, при этом около 80% гидрогелевого покрытия оставалось на поверхности имплантата, обеспечивая антибиопленочный эффект [155]. Успешное применение быстрорезорбируемого гидрогелевого покрытия было продемонстрировано в ходе мультицентрового рандомизированного проспективного исследования C.L.

Romanò с соавт.: применение разработки позволило снизить долю ранних инфекционных осложнений как после первичного, так и после ревизионного ЭП без развития системных токсических эффектов [157]. Однако данный продукт в РФ не зарегистрирован.

Значительный интерес представляют собой антимикробные гели на основе поливинилпирролидона (ПВП), содержащие комбинацию фосфомицина и гентамицина (патент RU 2746709 C1), находящиеся на стадии разработки [158]. Такие гидрогели имеют широкий спектр антимикробной активности, а также высокую вязкость, что не позволяет вводить их через дренаж или катетер в область инфекционного очага. В ходе исследований на лабораторных животных было установлено, что разработанные вещества не оказывают системного токсического действия, длительно сохраняют антимикробную активность и не разлагаются, что является положительным свойством при выполнении двухэтапного лечения, когда введенные на первом этапе в область хирургического вмешательства гели будут существовать и оказывать антимикробное действие до купирования инфекции и выполнения следующего этапа хирургического лечения, во время которого остаток геля можно будет удалить [158, 159]. Данные композиции не лишены и недостатков, к которым относится невозможность их использования при одноэтапном реЭП.

Группой отечественных ученых было разработано и запатентовано многокомпонентное антимикробное средство (патент RU 2535156 C1), предназначенное для профилактики имплантат-ассоциированной инфекции путем интраоперационного орошения тканей в области хирургического вмешательства и устанавливаемых конструкций. Разработка представляла собой водный раствор среднемолекулярного ПВП, содержащий гентамицин и диоксидин.

Способность разрушать микробные биопленки была доказана для 25% раствора диметилсульфоксида (ДМСО) [160]. Помимо этого, ДМСО имеет доказанное противовоспалительное действие, увеличивает проницаемость тканей, за счет чего происходит значительное усиление действия различных лекарственных средств, в т.ч. антибиотиков. Так, препарат повышает

чувствительность микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам и к аминогликозидам (гентамицину, амикацину) [161, 162]. Все это позволяет рассматривать ДМСО как один из перспективных компонентов новых композиций для локальной антимикробной терапии.

1.9. РЕЗЮМЕ

Постоянно растущее число выполняемых операций первичного ТЭП тазобедренного сустава обуславливает увеличение абсолютного числа ревизионных вмешательств, выполняемых как по асептическим, так и по инфекционным причинам, делая хроническую перипротезную инфекцию одной из наиболее актуальных проблем в травматологии и ортопедии.

Важнейшей задачей в лечении хронической ППИ является выбор оптимальной лечебной тактики. На сегодняшний день разработан целый ряд хирургических методик, для каждой из которых проанализирован опыт применения и определены показания к применению. Однако доля неудовлетворительных исходов лечения остается значительной и в этой связи обязательным является учет многочисленных факторов риска рецидива ППИ, как пациент-зависимых, так и обусловленных возбудителем инфекции, в частности рост антибиотикорезистентности.

Существующие глобальные тенденции к увеличению числа пациентов с ППИ, сокращению продолжительности госпитализации профильных больных и снижению экономических расходов подталкивают профессиональное сообщество к сокращению интервалов между этапами лечения, расширению показаний к одноэтапному реэндопротезированию, а также служит причиной активного поиска путей совершенствования антимикробной терапии пациентов с ППИ.

Стремление к сокращению предоперационного периода часто ведет к отказу от длительного ожидания окончательных результатов МБИ содержимого сустава до операции. Низкая доля совпадений результатов МБИ биоматериалов, взятых в дооперационном периоде и интраоперационно, значительная доля ложноотрицательных результатов обуславливают необходимость назначения

эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра в раннем послеоперационном периоде независимо от наличия или отсутствия результатов исследования аспирата. Такая тактика требует регулярного локального мониторинга возбудителей ортопедической инфекции и их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Одним из направлений научного поиска является оптимизация локальной антимикробной терапии, в которой многие ученые видят перспективы решения целого ряда вопросов: от создания высоких концентраций антибиотиков в полости сустава и противодействия образованию биопленок на поверхности металлоконструкций до замещения костных дефектов. Особый интерес представляют собой биodeградируемые материалы, в частности антибактериальные гели, которые обладают целым рядом преимуществ и для которых возможно многократное введение в инфекционный очаг. Другой важной задачей является определение предикторов неблагоприятного исхода лечения и последующее выделение группы повышенного риска рецидива ППИ, что позволит в дальнейшем прогнозировать исходы лечебного процесса.

Для решения перечисленных вопросов и была сформулирована цель нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполненная диссертационная работа включала аналитическую и клиническую части. В ходе аналитической части была решена первая задача актуального исследования посредством анализа научной литературы, в ходе которого были изучены тактика и эффективность лечения различных этиологических форм хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава. Был выполнен систематический обзор существующих подходов к определению и лечению больных с культура-негативной ППИ.

Клиническая часть исследования была проведена на базе отделения гнойной хирургии №4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена и состояла из проспективного и ретроспективного этапов, включающих решение остальных четырёх задач диссертационного исследования.

На ретроспективном этапе в исследование были включены 203 пациента с хронической ППИ ТБС, пролеченные в период 2021–2022 гг. с применением различных хирургических методик. Из сформированной когорты пациентов были выделены две группы – 1Р и 2Р, соответственно с отсутствием или наличием окончательных результатов дооперационных МБИ на момент выполнения операции. С помощью телефонного опроса были установлены исходы комплексного лечения пациентов, после чего численность групп была скорректирована.

Далее была собрана база данных пациентов ретроспективной выборки с целью определить значимые факторы, повлиявшие на эффективность лечения ППИ неустановленной в дооперационном периоде этиологии. Данные для проведения анализа были получены из медицинской документации пациентов, регистра эндопротезирования НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, а также локальной базы больных с ППИ тазобедренного сустава.

На проспективном этапе исследования была сформирована ограниченная группа пациентов (группа 1П, n=60) с хронической ППИ ТБС неустановленной на дооперационном этапе этиологией, получавших лечение в 2023–2024 гг. с

применением различных хирургических методик. В группе 1П в послеоперационном периоде всем пациентам проводили локальную краткосрочную АБТ оригинальным полимерным гелем (патент RU 2822155 С1). Далее был проведен сравнительный анализ эффективности лечения ППИ между группами 1П и 1Р. Срок наблюдения в обеих группах составлял не менее 12 месяцев.

На основании данных, полученных в ходе диссертационного исследования, были сформулированы научно обоснованные рекомендации, подтверждена их клиничко-экономическая эффективность и разработан алгоритм выбора тактики ведения пациентов с хронической ППИ ТБС неустановленной этиологии.

2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе решения первой задачи диссертационного исследования был выполнен систематический обзор профильных научных публикаций, посвященных существующим подходам к определению, культура-негативной перипротезной инфекции тазобедренного сустава и исходам лечения пациентов с данной патологией.

Поиск литературных источников был осуществлен в электронных базах данных eLIBRARY, PubMed (MEDLINE), ScienceDirect, Google Scholar. Запрос для поиска в базе данных PubMed (MEDLINE), ScienceDirect, Google Scholar, Ovid включал следующую комбинацию ключевых слов [163]: (periprosthetic joint infection or prosthetic joint infection or PJI) and (single-stage or one-stage or two-stage or 2-stage or revision or revisions) and (culture negative or negative) and (culture positive or positive). Запрос для поиска в базе данных eLIBRARY включал следующую комбинацию ключевых слов: «культуroneгативная инфекция», «культуroneгативная инфекция», «культуroneгативная перипротезная инфекция», «хроническая перипротезная инфекция тазобедренного сустава ИЛИ хроническая перипротезная инфекция коленного сустава». Ретроспективно поиск не был ограничен, дата последнего запроса — 04.02.2025. Поисковые запросы в перечисленных базах данных использовали в различных комбинациях в качестве предварительной возможности.

На первом этапе были определены критерии включения и исключения статей в исследование.

Критерии включения: статьи на русском и английском языках; возраст пациентов старше 18 лет; оригинальные статьи и серии случаев, включающие 5 и более наблюдений, посвященные лечению хронической культура-негативной перипротезной инфекции тазобедренного сустава и/или коленного суставов, инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного и/или коленного суставов; наличие хотя бы одного показателя эффективности лечения: доли благоприятных, неблагоприятных исходов, уровень выживаемости; любые хирургические операции по поводу ППИ.

Критерии исключения: статьи по ветеринарии; работы, посвященные последствиям кокситов; обзоры литературы, метаанализы, учебники, главы книг, письма, мнения экспертов; статьи, посвященные лечению исключительно острой ППИ; статьи, посвященные диагностике ППИ; клинические случаи; отсутствие в исследовании групп сравнения (культура-негативной и культура-позитивной групп); отсутствие четко описанного определения культура-негативной ППИ в публикации.

В обнаруженных статьях был проведен ручной поиск ссылок для обнаружения дополнительных исследований, которые могли быть включены в публикацию. Далее были изучены резюме публикаций на предмет соответствия критериям включения и исключения, был осуществлен поиск дублирующих работ с целью их элиминации, на заключительном этапе были изучены полнотекстовые статьи.

В ходе анализа включенных работ были изучены следующие показатели: общая информация об исследовании (авторы, страна и год публикации, тип и длительность исследования, длительность наблюдения, диагностические критерии, численность клинических групп, вовлеченные суставы, типы хирургических вмешательств и антибиотикотерапия); результаты исследования, включающие уровень благоприятных и неблагоприятных исходов лечения. Под рецидивом инфекции понимали наличие общих или системных признаков ППИ, повторные

санирующие операции на том же суставе по поводу инфекционного процесса, летальный исход вследствие ППИ. Для определения благоприятного исхода лечения ППИ использовали международные рекомендации, основанные на методе Делфи (Delphi-based international multidisciplinary consensus) [164].

Были отобраны 26 ретроспективных исследований, опубликованные в период 2007–2024 гг., всего 7713 случаев ППИ. Длительность наблюдения составляла от 12 до 120 месяцев. Для диагностики ППИ использовали критерии Musculoskeletal Infection Society (MSIS) [165] в 17 исследованиях, критерии ICM (International Consensus Meeting) [166] в 5 исследованиях, критерии IDSA (Infectious Diseases Society of America) [167] в одном исследовании, критерии EBJIS (European Bone and Joint Infection Society) [168] в одном исследовании. В 4 исследованиях были использованы критерии, разработанные отдельными авторами, еще в 3 публикациях данные отсутствовали.

2.2. МАТЕРИАЛЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1. МАТЕРИАЛЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА

В ретроспективную часть были включены 203 пациента с хронической ППИ ТБС, которые получали лечение в отделении гнойной хирургии №4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в период 2021–2022 гг. с применением различных хирургических методик.

Критериями невключения являлись:

1. Наличие сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции (ССВР).
2. Отсутствие данных о факте выполнения микробиологического исследования до и/или после операции.
3. Наличие у пациентов в анамнезе указания на инфекционное поражение опорно-двигательного аппарата до выполнения первичного эндопротезирования тазобедренного сустава.
4. Наличие у пациентов других, несанированных очагов инфекции (остеомиелит других локализаций, трофические язвы, острая или обострение

хронической инфекции мочевыводящих путей (МВП), инфекция полости рта и др.).

5. Отсутствие связи с пациентом для контрольного обзвона/осмотра.

После проведения телефонного опроса из исследования были исключены 43 пациента по причине отсутствия связи с ними и невозможности проследить отдаленные результаты лечения, в окончательную выборку вошли 160 больных.

С целью реализации второй задачи диссертационного исследования из сформированной когорты пациентов были выделены две группы: группу 1Р составили 88 пациентов, у которых на момент выполнения операции не был получен окончательный результат предоперационного микробиологического исследования (вид микробного возбудителя и его антибиотикочувствительность) или рост возбудителя отсутствовал, в группу 2Р были включены 72 пациента, у которых результат был получен. Далее была изучена доля пациентов с неустановленной на дооперационном этапе этиологией ППИ.

Следующим этапом была оценена эффективность проведенного комплексного лечения в зависимости от типа выполненной saniрующей операции (одно- или двухэтапное реЭП, переустановка антимикробного спейсера, резекционная артропластика без или в сочетании с НМП *m. vastus lateralis*). Группирующим фактором был исход лечебного процесса. Критериями благоприятного исхода лечения являлось успешное выполнение второго этапа двухэтапного реэндопротезирования и/или отсутствие повторных saniрующих операций по поводу перипротезной инфекции в течение 24 месяцев с момента индексной операции. Под рецидивом ППИ понимали выполнение в течение двух лет после индексной операции повторного saniрующего вмешательства в области пораженного тазобедренного сустава, выявление локальных или системных признаков ППИ в ходе контрольного осмотра, при поступлении на второй этап лечения или посредством телефонного опроса. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$), однако в группе 1Р была несколько выше доля мужчин, в 2Р – женщин (рис. 2.1).

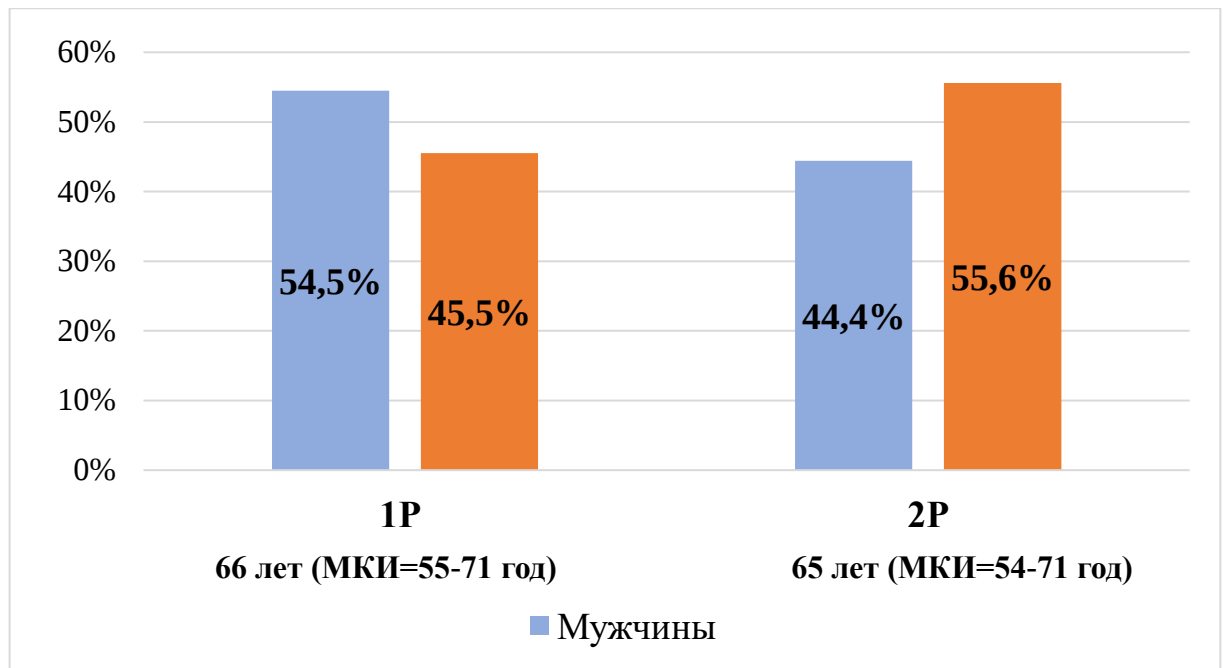


Рисунок 2.1. Половозрастные характеристики пациентов в группах исследования

Результаты лечения пациентов были прослежены и оценены на протяжении не менее 12 месяцев после выполнения индексной операции, медиана наблюдения составила 36 месяцев (МКИ = 30-43 мес.).

С целью решения третьей задачи диссертационного исследования была собрана база данных, включающая следующие пункты: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), оценку по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologist – ASA), сопутствующую патологию, тип санирующей операции, применение методов локальной антимикробной терапии, результаты дооперационного МБИ (в т.ч. временной интервал между поступлением исследуемого материала пациента в лабораторию и получением предварительного, а затем окончательного результата), результаты исследования интраоперационных материалов – один возбудитель, микробная ассоциация или КНИ, данные анамнеза (длительность течения инфекционного процесса и его характер, количество перенесенных санирующих операций), наличие инфекционного процесса в суставе на контралатеральной стороне, локальный статус: наличие рубцов в области оперативного вмешательства, гипотрофия мышц конечности, костные и мягкотканые дефекты, наличие острого воспаления мягких тканей на момент

индексной операции, лабораторные показатели (гемоглобин, количество лейкоцитов, общий белок, С-реактивный белок, относительное и абсолютное число лимфоцитов) до операции и на момент выписки, особенности антибиотикотерапии на стационарном и амбулаторном этапах и особенности течения раннего послеоперационного периода (необходимость ревизии раны).

В ходе дальнейшего анализа были определены значимые факторы, влияющие на эффективность комплексного лечения больных с неустановленной в дооперационном периоде этиологией ППИ (группа 1Р) (рис. 2.2). Группирующим фактором был исход лечебного процесса. Были определены результаты комплексного лечения в группе 1Р в зависимости от количества выявленных у пациента факторов риска (0, 1, 2 и более факторов).

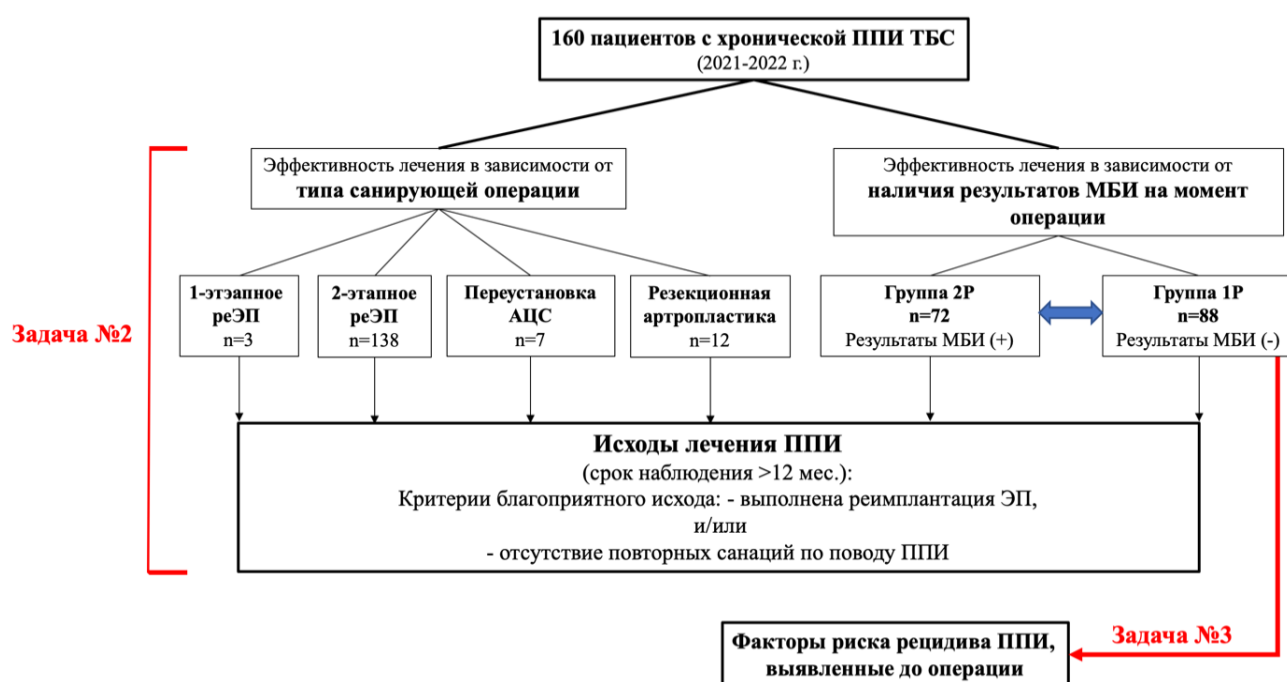


Рисунок 2.2. Блок-схема решения задач 2 и 3

С целью решения четвертой задачи диссертационного исследования в группе 1Р (n=88) были выделены подгруппы 1Р-1, 1Р-2. В подгруппу низкого риска рецидива 1Р-1 были включены 46 больных с впервые выявленным инфекционным процессом, без или с одним предиктором неблагоприятного исхода лечения, независимо от наличия свищевого хода, которым выполнили двухэтапное реЭП. В

подгруппу 1Р-2 вошли 30 пациентов с высоким риском рецидива инфекционного процесса (ранее выполняли санации очага ППИ и/или два и более фактора риска), у которых также применяли двухэтапную методику лечения.

Для решения пятой задачи в группе 1Р дополнительно была сформирована подгруппа 1Р-3, включавшая 5 пациентов с высоким риском рецидива инфекции, которым выполнили резекционную артропластику.

2.2.2. МАТЕРИАЛЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ЭТАПА

С целью решения четвертой задачи диссертационного исследования была разработана модификация полимерного геля для краткосрочной локальной АБТ, обладающая активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая полирезистентные штаммы Грам(-) бактерий (патент РФ на изобретение RU 2822155 C1). Экспериментальное обоснование модификации состава средства для локальной АБТ, а также методика проведения краткосрочной локальной АБТ с применением разработки детально описаны в главе IV, п. 4.1.1. и 4.1.2.

Для клинической апробации разработанного метода краткосрочной локальной АБТ была сформирована ограниченная группа пациентов (группа 1П; n=30) с хронической ППИ ТБС с неустановленной на дооперационном этапе этиологией, у которых рост возбудителя отсутствовал или окончательные результаты МБИ не были получены в течение 5 дней с момента взятия биоматериалов. Больные получали лечение в отделении гнойной хирургии №4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в период 2023–2024 гг. с применением различных хирургических методик и дали согласие на участие в исследовании. Проведение исследования и последующее увеличение проспективной группы до 60 пациентов одобрены решениями локального этического комитета (ЛЭК) – протокол №3 от 12.10.2023 г. и №4 от 21.11.2023 г.

Критериями включения в проспективную группу были:

- 1) ограниченное инфекционное воспаление мягких тканей в виде свища, абсцесса;
- 2) достаточно мягких тканей для закрытия операционной раны;

- 3) отсутствие других, несанированных очагов инфекции (остеомиелит других локализаций, трофические язвы, острая или обострение хронической инфекции мочевыводящих путей (МВП), инфекция полости рта и др.).

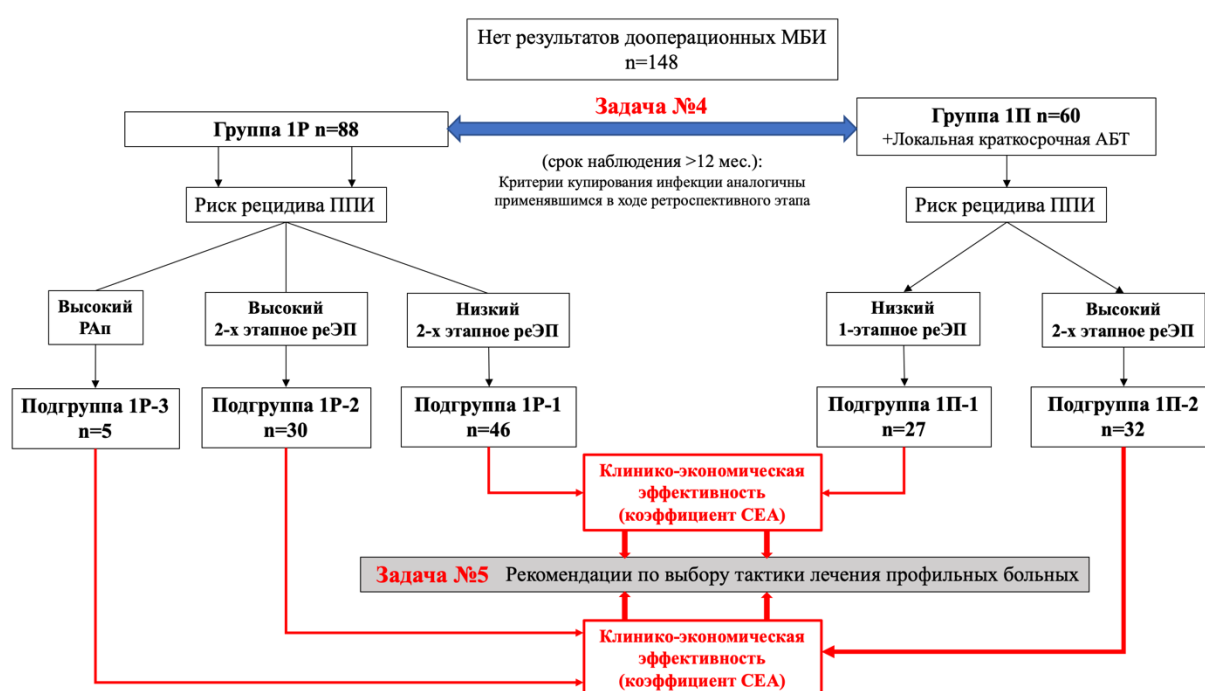
Критериями невключения в проспективную группу являлись:

- 1) наличие при поступлении сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), bacteriemia;
- 2) наличие инфекционного воспаления подкожной клетчатки, фасциита, затеков в мягкие ткани, в полость малого таза и область сосудисто-нервных пучков;
- 3) наличие в анамнезе указания на инфекционное поражение опорно-двигательного аппарата до выполнения первичного эндопротезирования тазобедренного сустава;
- 4) больным выполнялись операции по замещению дефектов мягких тканей в области хирургического вмешательства;
- 5) отказ пациента от участия в исследовании;
- 6) отсутствие связи с пациентом для контрольного обзвона/осмотра.

Средний возраст пациентов в группе составил 63 года (МКИ= 54-72), доля женщин – 53,3% (32/60), мужчин – 46,7% (28/60). Группы сравнения 1П и 1Р были сопоставимы как по полу ($p=0,403$), так и по возрасту ($p=0,986$). Результаты лечения пациентов были прослежены и оценены на протяжении не менее 12 месяцев после выполнения санирующих вмешательств, медиана наблюдения составила 22 месяца (МКИ=20-29 мес.).

На основании полученных в ходе комплексного предоперационного обследования данных определяли тактику хирургического лечения. У пациентов с впервые выявленной ППИ, с отсутствием или наличием одного фактора риска, выявленного по результатам анализа исходов лечения пациентов ретроспективной части исследования, компенсированной сопутствующей патологией, вне зависимости от наличия свищевого хода риск развития неблагоприятного исхода лечения считали низким и выполняли одноэтапное реЭП (подгруппа 1П-1). В

остальных случаях риск развития неблагоприятного исхода считали высоким, и вне зависимости от количества факторов риска, перенесенных saniрующих операций в анамнезе, локального и соматического статуса выполняли двухэтапное реэндопротезирование (подгруппа 1П-2). Сравнительный анализ эффективности купирования инфекционного процесса проводили дифференцированно в зависимости от определенного на дооперационном этапе риска рецидива. В подгруппах низкого риска рецидива 1П-1 (n=27) и 1Р-1 (n=46) оценивали результаты лечения пациентов после одно- или двухэтапного реЭП соответственно (рис. 2.3). Далее выполнили сравнительный анализ исходов двухэтапной методики лечения между подгруппами высокого риска рецидива 1П-2 (n=32) и 1Р-2 (n=30). Критерии купирования инфекционного процесса были аналогичны применявшимся в ходе ретроспективного этапа.



*РАп – резекционная артропластика.

Рисунок 2.3. Блок-схема решения задач 4 и 5

Случаи интраоперационного принятия решения об отказе от имплантации металлоконструкций и выполнении резекционной артропластики рассматривали отдельно.

Для решения пятой задачи диссертационного исследования был выполнен клинико-экономический анализ затратной эффективности различных видов хирургических вмешательств в зависимости от количества факторов риска рецидива у пациентов с помощью метода СЕА (cost-effectiveness analysis; анализ эффективности затрат или метод затратной эффективности). Методика расчета коэффициентов СЕА будет описана ниже (п. 2.3.4).

На первом этапе была изучена затратная эффективность лечения пациентов подгрупп низкого риска рецидива ППИ с применением одно- или двухэтапной методики лечения в подгруппах 1П-1 (n=27) и 1Р-1 (n=46) соответственно. Следующим этапом аналогичную оценку выполнили у пациентов подгрупп высокого риска рецидива: 1П-2 (n=32), 1Р-2 (n=30) и 1Р-3 (n=5), которым выполняли двухэтапное реЭП (1П-2 и 1Р-2) или резекционную артропластику (1Р-3). При анализе эффективности затрат учитывали долю больных, которым не выполняли реэндопротезирование в течение периода наблюдения.

На основе полученных результатов изучения клинико-экономических показателей были сформулированы рекомендации по выбору рациональной тактики ведения профильных больных.

2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В предоперационном периоде всем пациентам проводилось комплексное обследование с целью подтверждения диагноза ППИ, а также выбора типа saniрующей операции и определения тактики лечения. В основе диагностики ППИ лежали критерии EBJIS 2021 (см. приложение). У всех пациентов была выявлена хроническая ППИ согласно классификации С. Li с соавт. (2018) [49] (табл. 2.1).

Классификация ППИ по Li C. с соавт.

Тип ППИ	Острая ППИ	Хроническая ППИ
Патогенез: Послеоперационная Гематогенная	Ранняя (<4 недель п/о) <3 недель наличия симптомов	Поздняя (≥ 4 недели п/о) ≥ 3 недель наличия симптомов
Зрелость биопленки	Незрелая	Зрелая

2.3.1. ЭТАПЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

2.3.1.1. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

На предоперационном этапе проводили измерение роста и веса пациентов, клинический и ортопедический осмотры. Для распределения пациентов по возрастным группам использовали рекомендации ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), согласно которым к молодому возрасту относятся лица 18–44 лет, к среднему возрасту – 45–59 лет, к пожилому возрасту – 60–74 лет, к старческому – 75–90 лет.

Оценку избыточной массы тела и степени ожирения проводили также в соответствии с рекомендациями ВОЗ [169]: до 25,0 кг/м² – дефицит массы тела или норма; 25,0–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, 30,0–34,9 кг/м² – ожирение I степени, 35,0–39,9 кг/м² – ожирение II степени, больше 40,0 кг/м² – ожирение III степени. При описании пациентов исследуемой выборки степени II были III объединены.

В ходе сбора анамнеза уточняли жалобы пациента, историю заболевания, наличие сопутствующей патологии. Особое внимание уделяли следующим параметрам:

- наличие предшествующих санирующих вмешательств по поводу ППИ;
- предшествующие ортопедические вмешательства на пораженном суставе;

- наличие свищевых ходов к полости сустава, периодичность их функционирования;
- результаты предшествующих МБИ содержимого сустава.

Ортопедический осмотр проводили по общепринятой методике [37]. Рентгенологическое исследование выполняли всем пациентам в двух стандартных проекциях. Оценку полученных рентгенограмм выполняли врач-рентгенолог и врач-травматолог-ортопед до и после операции для определения корректности позиционирования и стабильности компонентов первичного/ревизионного эндопротеза или спейсера, наличия костных дефектов, уровня суставной линии.

В предоперационном периоде для предварительной оценки костных дефектов в области вертлужной впадины и проксимального отдела бедренной кости, а также для оценки дефектов, которые образовались после выполнения saniрующего вмешательства, была использована классификация костных дефектов W.G. Paprosky (приложения 1, 2).

Результаты предоперационного анализа рентгенограмм дополняли интраоперационными данными, полученными после удаления компонентов эндопротеза и радикальной санации очага остеомиелита. В послеоперационном периоде всем пациентам выполняли повторные рентгенографии, данные которых сопоставляли с данными протокола операции, после чего итоговый результат заносили в электронный регистр.

2.3.1.2. ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При поступлении в стационар и перед выпиской всем пациентам выполняли лабораторное обследование в объеме клинического и биохимического анализов крови. Все анализы были выполнены в центральной клиничко-диагностической лаборатории НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена. Исследования уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, абсолютного и относительного количества лимфоцитов выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Beckman&Coulter LH 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием реактивов того же производителя. Уровень С-реактивного белка и общего белка, креатинина и

мочевины определяли на биохимическом анализаторе Roche Cobas INTEGRA-800 (Roche Inc., США) тестовыми системами того же производителя.

2.3.1.3. ПРОТОКОЛ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с несвищевой формой ППИ как в дооперационном периоде, так и в ходе оперативного вмешательства выполняли диагностическую пункцию ТБС. У пациентов со свищевой формой ППИ и/или с гранулирующими ранами в области ТБС выполняли взятие тканевых биоптатов из глубины свищевого хода в соответствии с оригинальной методикой (патент RU 2698175 C1). В ходе операции у пациентов брали не менее 5 тканевых биоптатов, а также удаленные компоненты эндопротеза или спейсера.

Пункцию ТБС выполняли в асептических условиях после стандартной обработки операционного поля растворами антисептиков согласно инструкции по применению препарата без использования растворов местных анестетиков. После получения аспирата (объемом не менее 0,5 мл) иглу меняли на новую, и полученный аспират незамедлительно помещали во флакон со средой для гемокультур BacT/ALERT (PF PLUS), далее в пределах 60 минут флакон доставляли в лабораторию.

Взятие тканевых биоптатов у пациентов со свищевой формой ППИ выполняли в асептических условиях после обработки кожных покровов вокруг свищевого хода с помощью растворов антисептиков согласно инструкции по применению препарата. Процедуру осуществляли с помощью стерильного инструмента в соответствии с оригинальной методикой (патент RU 2698175 C1). Тканевые биоптаты числом не менее трех помещали в отдельные стерильные пробирки с 5 мл анаэробного бульона для прихотливых микроорганизмов и доставляли в лабораторию в течение 1 часа с момента их взятия. Транспортировку биоматериалов осуществляли в специальном контейнере.

В ходе оперативного вмешательства после кожного разреза и после выполнения артротомии аспирировали 2-3 мл суставной жидкости (при ее наличии). Удаленные металлоконструкции (компоненты ЭП или спейсера)

помещали в стерильный контейнер с 400 мл 0,9% стерильного физиологического раствора для последующей ультразвуковой обработки и МБИ соникационной жидкости. У каждого пациента брали не менее 5 тканевых биоптатов из различных областей ТБС, которые прилежали к металлоконструкции. Тканевые биоптаты помещали в отдельные стерильные пробирки с 5 мл анаэробного бульона для прихотливых микроорганизмов и доставляли в лабораторию в течение 1 часа с момента их взятия. Транспортировку биоматериалов в лабораторию осуществляли в течение 1 часа с момента из взятия в специальном контейнере.

Доставленные в лабораторию флаконы, содержащие среду и адсорбент для выделения микроорганизмов из крови и стерильных биологических жидкостей, были использованы для обнаружения и выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов (бактерий и дрожжевых грибов) в аспиратах ТБС, полученных на до- и/или интраоперационном этапе. Далее была выполнена инкубация в системе непрерывного мониторинга бактериального роста в анализаторе гемокультур BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Франция). При оповещении прибором о появлении флакона с положительным ростом производили посев по 0,5 мл на плотные питательные среды.

После доставки в лабораторию удаленных металлоконструкций их подвергали обработке ультразвуком в течение 5 минут при температуре 37°C. Для УЗ-обработки использовали мойку Elmasonic (Elma Schmidbauer GmbH, Германия) с частотой ультразвука 37 кГц и пиковой мощностью ультразвука 800 Вт. Полученную соникационную жидкость по 0,5 мл засеивали на готовые питательные среды, тщательно втирая стерильным шпателем в агар.

После доставки тканевых биоптатов, полученных на до- и/или интраоперационном этапе, их измельчали гомогенизатором TissueRuptor (Qiagen, Германия) и засеивали по 0,5 мл на плотные питательные среды, тщательно втирая шпателем в агар.

Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали колумбийский агар, длительность инкубации составляла 24–48 часов. Для выделения прихотливых микроорганизмов (*Streptococcus spp.*,

Haemophilus spp. и др.) использовали шоколадный агар, длительность инкубации составляла 24–48 часов в условиях CO₂. Для выделения грамотрицательных аэробных, факультативно-анаэробных палочек (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и другие) использовали среду Эндо, длительность инкубации составляла 18–24 часа. Анаэробные микроорганизмы (*C. acnes*, *Clostridium spp.*, *B. fragilis* и другие) выделяли на агаре Шедлера с антибиотиками (ванкомицин 30 мкг, канамицин 30 мкг), длительность инкубации составляла 5 суток в анаэробных условиях, создаваемых с помощью Anoxomat Mark III CTS (Advanced Instruments Inc., США). Для идентификации выделенных микроорганизмов использовали масс-спектрометр MALDI Microflex (BrukerDaltonik GmbH, Германия) или VactoScreen (Литех, Россия).

Результаты МБИ расценивали как диагностически значимые в случаях выделения штамма высоковирулентного микроорганизма из одного образца или одинаковых штаммов условно-патогенного возбудителя с идентичной антибиотикочувствительностью из двух или более образцов биоматериалов. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом и методом серийных разведений в агаре или жидкой питательной среде (определение МИК). Интерпретацию результатов МБИ и оценку чувствительности осуществляли в соответствии с ежегодно обновляемыми критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) (онлайн-ресурс www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations).

2.3.2. ТЕХНИКА ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В изучаемой выборке пациентов выполняли следующие типы операций: одноэтапное реЭП, первый этап двухэтапного реЭП (установку антимикробного спейсера), резекционную артропластику без или в сочетании с несвободной пересадкой (транспозицией) осевого мышечного лоскута *m. vastus lateralis* (НМП). Первым этапом операции во всех случаях являлось удаление металлоконструкции, радикальная санация очага остеомиелита и трехкратное промывание ран

растворами антисептиков. В ряде случаев окончательное решение о выборе той или иной хирургической методики принимали в ходе вмешательства. Всем пациентам проспективной группы в конце операции перед ушиванием раны устанавливали двухканальный венозный катетер, в течение первых трех суток послеоперационного периода проводили локальную АБТ, методика которой будет описана в соответствующей главе (глава 4, пп. 4.1.1, 4.1.2.).

2.3.2.1. Этап санаии

В положении пациента на здоровом боку операционное поле обрабатывали раствором антисептика в соответствии с инструкцией к препарату. При наличии свищевого хода в него вводили 10 мл 3% перекиси водорода с 1 мл спиртового раствора бриллиантового зеленого для визуализации свищевого хода и выявления гнойных затеков.

Доступ к суставу выполняли по имеющемуся послеоперационному рубцу. У пациентов со свищевой формой ППИ в ходе доступа иссекали свищевой ход. Выполняли артротомию стандартным доступом, производили аспирацию 2-3 мл суставной жидкости (при ее наличии). Полученный аспират с помощью новой стерильной иглы помещали во флакон со средой для гемокультур BacT/ALERT (PF PLUS) и транспортировали в лабораторию. После вывиха эндопротеза и удаления головки производили тотальную синовэктомию, последовательно удаляли компоненты эндопротеза или спейсера, а также иные имплантаты (пластины, винты, серкляжи и пр.). При помощи шаровых фрез различного диаметра и костных ложек выполняли радикальную хирургическую обработку очага остеомиелита в области вертлужной впадины и костного канала бедренной кости, в ходе которой удаляли все нежизнеспособные и скомпрометированные инфекционным процессом ткани. В ходе обработки брали не менее 5 тканевых биоптатов для МБИ согласно вышеописанному протоколу. После санаии рану промывали по следующей схеме: 2 литра 3% перекиси водорода, 2 литра 0,05% водного раствора хлоргексидина биглюконата, затем 1 литр 0,1% раствора полигексанида.

Во время операции учитывали объем операционной кровопотери, который определяли по количеству удаленной крови в колбе аспиратора, не считая объема жидкостей для промывания, а также с учетом количества использованных салфеток.

2.3.2.2. УСТАНОВКА АНТИМИКРОБНОГО СПЕЙСЕРА

На «чистом» этапе операции после смены операционного белья, перчаток и обработки хирургических инструментов устанавливали АЦС.

Для изготовления артикулирующего спейсера использовали новые компоненты эндопротеза, которые фиксировали с помощью костного цемента, импрегнированного антибиотиками. При наличии результатов дооперационных МБИ препараты выбирали в соответствии с профилем антибиотикочувствительности возбудителя, при отсутствии результатов использовали антибиотики широкого спектра действия в соответствии с утвержденными в локальном протоколе схемами. После имплантации антимикробного спейсера проводили механические тесты для проверки отсутствия тенденции к вывиху головки и наличия удовлетворительной амплитуды движений.

В конце операции устанавливали активную дренажную систему по Редону из поливинилхлорида, пациентам проспективной группы –дополнительно двухканальный катетер. Рану ушивали послойно, накладывали асептические повязки.

2.3.2.3. ОДНОЭТАПНОЕ РЕЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ

После выполнения этапа санации пациентам выполняли ревизионное эндопротезирование с цементной или бесцементной фиксацией компонентов в соответствии с предоперационным планированием. В случае использования костного цемента в него добавляли антибактериальные препараты (объемом не более 5% от массы сухого вещества цемента), выбор которых осуществлялся по аналогии с таковым при установке АЦС. В конце операции устанавливали активную дренажную систему по Редону из поливинилхлорида, а также

двухканальный венозный катетер у пациентов проспективной группы. Рану ушивали послойно.

2.3.2.4. РЕЗЕКЦИОННАЯ АРТРОПЛАСТИКА БЕЗ ИЛИ В СОЧЕТАНИИ С НЕСВОБОДНОЙ ПЕРЕСАДКОЙ (ТРАНСПОЗИЦИЕЙ) ОСЕВОГО МЫШЕЧНОГО ЛОСКУТА *M. VASTUS LATERALIS*

Применение данных оперативных методик не предполагает имплантацию металлоконструкций после этапа санации. В случае если мягкие ткани по латеральной поверхности бедра не скомпрометированы: нет значительного количества послеоперационных рубцов, нет воспаления подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), фасциита и пр., латеральная головка четырехглавой мышцы не гипотрофирована/атрофирована, то выбор делали в пользу НМП. С применением оптического увеличения и прецизионной техники латеральную широкую мышцу выделяли, укладывали в вертлужную впадину, подшивали. После проверки жизнеспособности лоскута устанавливали активную дренажную систему по Редону из поливинилхлорида. Рану ушивали послойно, конечность иммобилизовали деротационным сапожком.

В случае выполнения резекционной артропластики без НМП после этапа санации устанавливали активную дренажную систему по Редону из поливинилхлорида, а также двухканальный венозный катетер у пациентов проспективной группы. Рану ушивали послойно, конечность также иммобилизовали деротационным сапожком.

2.3.3. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили профилактику венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) и болевого синдрома в соответствии с локальными протоколами. Симптоматическое лечение сопутствующей патологии осуществляли в соответствии с назначениями врачей-специалистов.

Все пациенты с первых суток после операции получали системную внутривенную АБТ. В случае отсутствия у пациентов окончательных результатов

МБИ дооперационно взятых биоматериалов на момент выполнения saniрующего вмешательства или отсутствия роста возбудителя проводили стартовую эмпирическую АБТ в соответствии с локальным протоколом (ванкомицин и цефоперазон+сульбактам или левофлоксацин). Если на момент операции были получены данные о виде микробного возбудителя и его антибиотикочувствительности, назначали стартовую таргетную терапию в соответствии с результатами МБИ. После получения окончательных результатов биоматериалов, взятых в ходе saniрующего вмешательства, проводили консультацию врача-клинического фармаколога, после чего в случае необходимости терапию корректировали. Парентеральную терапию продолжали до выписки из стационара с последующим переходом на пероральные формы препаратов на амбулаторном этапе, длительность которого составляла 4-8 недель.

Всем пациентам проспективной группы в течение первых трех суток после операции проводили локальную АБТ оригинальным полимерным гелем (патент RU 2822155 C1), методика проведения краткосрочной локальной АБТ с применением разработки детально описаны в главе 4, пп. 4.1.1. и 4.1.2. В течение всего периода проведения локальной АБТ учитывали данные о системных токсических эффектах: наличие любых аллергических реакций, функцию почек оценивали по клиренсу креатинина и уровню мочевины в сыворотке крови.

Результаты лечения оценивали при повторном осмотре пациентов или с помощью средств телекоммуникации не ранее чем через год после saniрующей операции. Особое внимание уделяли жалобам пациентов. При описании симптомов, подозрительных на рецидив инфекционного процесса (отека и/или покраснения в области послеоперационного рубца, наличия свищевого хода, интенсивного, не купируемого болевого синдрома, немотивированных подъемов температуры тела и т.д.) в каждом случае было рекомендовано обращение к травматологу-ортопеду по месту жительства. Объем рутинного скрининга включал исследование уровня СОЭ и СРБ, клинико-рентгенологические исследования, при необходимости – МБИ и цитологическое исследование (ЦИ) аспирата сустава.

2.3.4. МЕТОДЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Оценка эффективности затрат с расчетом коэффициента СЕА (cost-effectiveness analysis) является общепринятым методом клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов лечения и финансовых затрат на него при применении двух и более вмешательств, эффективность которых неодинакова, но измеряется в одних и тех же единицах.

В качестве универсального критерия оценки результатов лечения был выбран процент больных без рецидива ППИ в течение 1 года после санирующей операции.

Формула для расчета СЕА (Белоусов с соавт. Ю.Б., 2000) включает прямые (со стороны здравоохранения) и непрямые (со стороны общества в целом и пациента в частности) финансовые затраты, была модифицирована, так как анализ непрямых затрат не входил в задачи данного исследования. Таким образом, для расчета эффективности затрат была использована следующая формула:

$$CEA = (DC)/Ef,$$

где

СЕА – соотношение «затраты-эффективность» (т.е. необходимые затраты на один случай хирургического лечения);

DC – прямые затраты;

Ef – эффективность лечения (доля больных с купированной ППИ).

При расчете СЕА затратами на лечение одного больного считали актуальный (на 2026 год) объем государственного финансирования, предусмотренный программой государственных гарантий (ПГГ; постановление Правительства РФ от 29 декабря 2025 г. №2188) на лечение профильных пациентов с применением исследуемых типов оперативных вмешательств: для одноэтапного реЭП данный показатель составил 384 548 рублей, для двухэтапного – 495 542 рублей каждый этап (всего 991 084 руб.), для резекционной артропластики – 260 389 руб.

2.3.5. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 26 (разработчик – IBM Corporation, США). Для описания количественных показателей была применена проверка на нормальность

распределения по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для описания количественных переменных использовалась медиана (Me) и в качестве мер рассеяния — нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (25–75% МКИ). Сравнение в исследуемых группах было осуществлено с использованием критерия Манна-Уитни. Оценку динамики лабораторных показателей «до-после» осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Номинативные данные были описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %), наличие или отсутствие значимых различий было проверено точным критерием Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода (рецидива) от наличия фактора риска был рассчитан показатель отношения шансов (OddsRatio – OR, ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ 95%, CI). При проведении сравнений двух процентных долей, одна из которых была равна 0%, применяли поправку Холдейн – Энскомба. При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ГРУПП

Для решения второй и третьей задачи диссертационного исследования была сформирована сплошная ретроспективная когорта из 160 пациентов, которые получали комплексное лечение по поводу хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от того, отсутствовали (группа 1Р) или же были получены (группа 2Р) на момент санирующего вмешательства данные о возбудителе ППИ и его антибиотикочувствительности, были выполнены сравнительный анализ этиологии ППИ и оценка эффективности купирования инфекции в ретроспективных группах. У всех пациентов были прослежены отдаленные результаты лечения, средний срок наблюдения составил 36 месяцев (МКИ = 30–43 мес.).

В ходе дальнейшего анализа были изучены исходы лечения пациентов ретроспективной выборки при выполнении различных типов санирующих вмешательств ((одноэтапного реЭП, двухэтапного реЭП, переустановки спейсера, РА без или в сочетании с несвободной пересадкой (транспозицией) осевого мышечного лоскута *m. vastus lateralis* (НМП)).

Критериями благоприятного исхода лечения в нашем исследовании являлось успешное выполнение второго этапа двухэтапного реэндопротезирования и/или отсутствие повторных санирующих операций по поводу ППИ в течение 24 месяцев с момента индексной операции. Под рецидивом ППИ понимали выполнение в течение двух лет после индексной операции повторного санирующего вмешательства в области пораженного тазобедренного сустава, выявление локальных или системных признаков ППИ в ходе контрольного осмотра, при поступлении на второй этап лечения или посредством телефонного опроса.

Далее было изучено влияние факторов со стороны пациента и этиологии инфекции (глава 2, п. 2.2.1) на эффективность купирования хронической ППИ ТБС

у пациентов с неидентифицированным в дооперационном периоде возбудителем. Объединение пациентов в подгруппы (рецидив/нет рецидива) проводили в соответствии с исходом лечебного процесса.

3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕТРОСПЕКТИВНОЙ КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ

В изучаемой когорте пациентов в 55,0% случаев ($n=88$) результаты МБИ биоматериалов, взятых в ходе предоперационного обследования, на момент санирующего вмешательства не были получены, среди них у 27,3% (24/88) рост патогена отсутствовал (группа 1Р). Группа 2Р была сформирована из числа больных, у которых на момент операции данные о возбудителе и его антибиотикочувствительности на момент операции были известны, – 45,0% наблюдений ($n=72$).

Средний срок ожидания предварительных результатов МБИ в группах сравнения был одинаков и составил в группах 1Р и 2Р соответственно 5 суток (МКИ=3-7 сут.) и 5 суток (МКИ=4-6 сут.) ($p=0,546$), а средняя длительность ожидания окончательных результатов была значимо больше ($p=0,001$) в группе 1Р: 9 суток (МКИ = 6-10 сут.) и 7 суток (МКИ= 6-9 сут.) соответственно. При этом дооперационный койко-день был значимо больше в группе с полученными до операции результатами МБИ: 9 суток (МКИ = 6-12 сут.) и 6 суток (МКИ = 3-8 сут.) соответственно ($p<0,001$).

3.1.1. Этиология ППИ в РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ (1Р и 2Р)

Анализ МБИ интраоперационно взятых образцов позволил сделать вывод о сопоставимости этиологических структур в исследуемых группах ($p=0,100$). В большинстве случаев был получен рост штамма одного возбудителя, при этом ведущую роль в этиологии мономикробной инфекции играли Грам(+) микроорганизмы (табл. 3.1). Встречаемость полимикробной инфекции в группах была сопоставима и составила в среднем 35%. Только в 3,1% ($n=5$) случаев во всей

ретроспективной когорте рост микроорганизмов получен не было, что было расценено как КНИ ($p=0,100$).

Таблица 3.1

Результаты МБИ интраоперационно взятых биоматериалов в группах

Результаты МБИ	Группа 1Р		Группа 2Р		<i>p-value</i>
	п	%	п	%	
Мономикробная инфекция	49	55,7	46	63,9	<i>>0,05</i>
Грам(+)	40	81,6	42	91,3	
Грам(-)	9	18,4	4	8,7	
Полимикробная инфекция	34	38,6	26	36,1	
с участием Грам(-)	14	41,2	10	38,5	
без участия Грам(-)	20	58,8	16	61,5	
КНИ	5	5,7	0	0,0	

* Здесь и далее выделение жирным шрифтом значимых данных

Из образцов биоматериалов, взятых в ходе saniрующего вмешательства у пациентов групп 1Р и 2Р, было выделено 131 и 104 штамма бактерий соответственно. Статистически значимых различий в видовой структуре возбудителей ППИ в группах сравнения не было ($p>0,05$), однако у пациентов с мономикробной инфекцией был обнаружен ряд выраженных отличий. Так, доля *S.epidermidis* была в 2,2 раза больше у пациентов группы 2Р – 18,4% (n=9) и 41,3% (n=19) соответственно ($p<0,001$), а частота выделения *MRSE* была сопоставима и составила 44,4% (4/9) и 57,9% (11/19) соответственно ($p=0,511$). В то же время доля *S.aureus* в группах значимо не различалась, при этом *MRSA* несколько чаще выделяли у пациентов группы 1Р, чем в группе 2Р, – 33,3% (7/21) и 19,0% (4/21) соответственно ($p=0,297$).

КНС, а также анаэробные возбудители и неферментирующие бактерии (НФБ) были выделены только у пациентов с неустановленной в дооперационном периоде этиологией ППИ. Частота встречаемости энтеробактерий в группах была сопоставима (рис. 3.1).

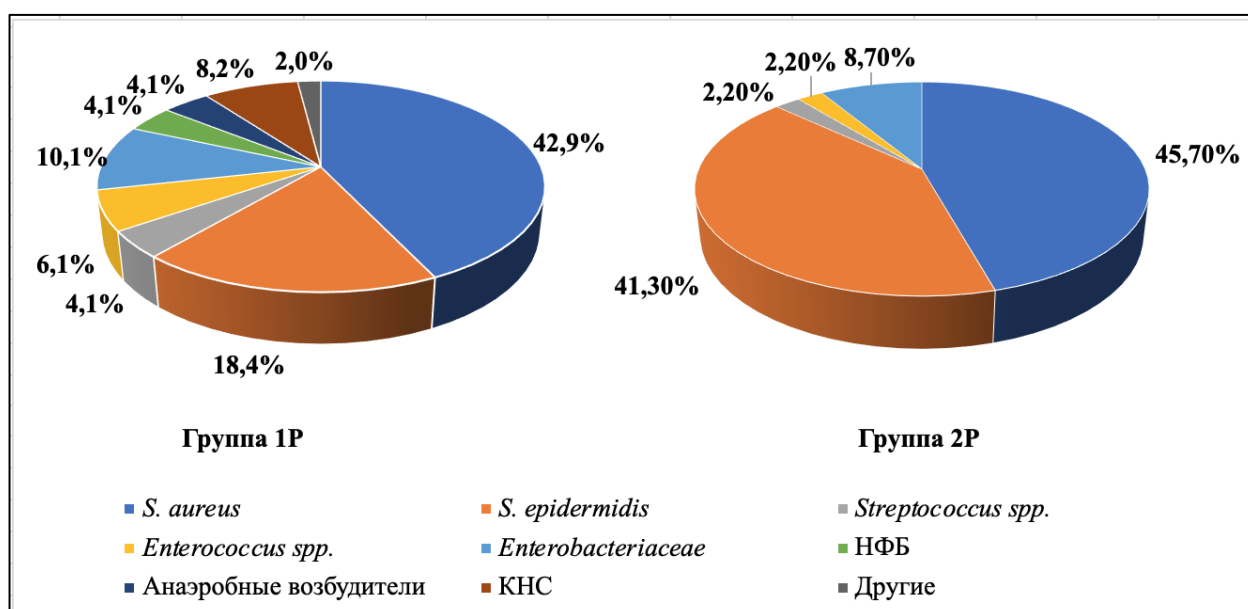


Рисунок 3.1. Видовой спектр возбудителей у пациентов с мономикробной этиологией ППИ в ретроспективных группах

Примечание здесь и далее: НФБ – неферментирующие бактерии (*Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*); сем. *Enterobacteriaceae*: *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *E.coli*, *S. marcesens*, *E.cloacae*, *C.freundii*.

Сравнительный анализ видового спектра при выделении микробных ассоциаций показал, что доли *S.aureus* в группах были также сопоставимы ($p>0,05$) (рис. 3.2), однако метициллин-резистентные штаммы были выделены только в группе 1P (14,3%, 2/14). Доли *S.epidermidis*, большая часть из которых была метициллин-устойчивыми – 61,1% (11/18) и 69,2% (9/13) соответственно, были сопоставимы в группах сравнения ($p>0,05$). КНС и представителей семейства *Enterobacteriaceae* несколько чаще выделяли из биоматериалов больных с неустановленной этиологией ППИ, тогда как НФБ, анаэробных патогенов и возбудителей рода *Enterococcus spp.* выделяли в группах с равной частотой.

Спектры микроорганизмов, выделенных из до- и интраоперационно забранных биоматериалов у пациентов группы 2P, также были сопоставимы и в 55,6% (n=40) наблюдений результаты МБИ совпадали полностью ($p>0,05$).

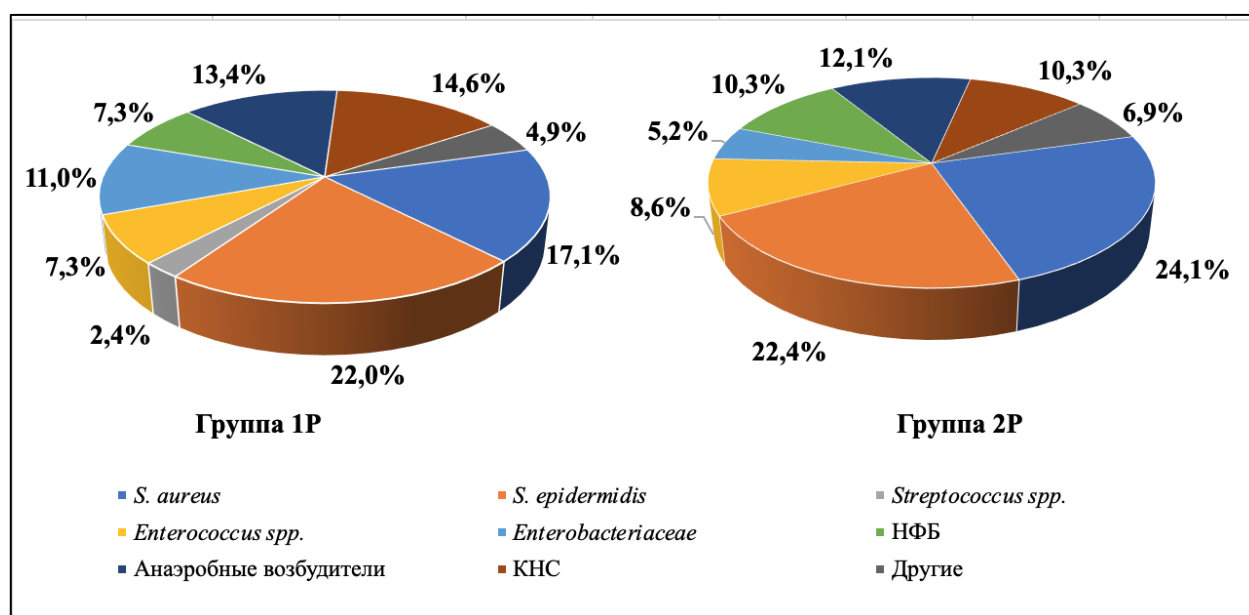


Рисунок 3.2. Видовой спектр возбудителей у пациентов с полимикробной этиологией ППИ в ретроспективных группах

Стартовую эмпирическую АБТ получали 63,6% больных (n=56) в группе 1Р и 56,9% больных (n=41) в группе 2Р ($p>0,05$) (табл. 3.2). В подавляющем большинстве наблюдений была назначена комбинация ванкомицина с цефоперазоном/сульбактамом (83,6% (46/56) и 82,9% (34/41) в группах 1Р и 2Р соответственно), в остальных случаях применяли комбинацию ванкомицина с левофлоксацином или ципрофлоксацином. В группе с неустановленной этиологией инфекционного процесса в 55,7% наблюдений (n=49) на момент санирующего вмешательства были получены предварительные результаты дооперационных посевов, что также учитывали при выборе препаратов.

Этиотропную терапию со дня операции получали 36,4% (n=32) и 43,1% пациентов (n=31) в группах 1Р и 2Р соответственно. Среди них доля больных с многократными санирующими операциями в анамнезе была в 2 раза больше в группе установленной этиологии – 25,8% (8/31) и 12,5% (4/32) соответственно ($p=0,213$).

Стартовая АБТ в ретроспективных группах

АБТ	Группа 1Р		Группа 2Р		<i>p-value</i>
	п	%	п	%	
Эмпирическая стартовая терапия	56	63,6	41	56,9	>0,05
ванкомицин +цефоперазон/сульбактам	46	83,6	34	82,9	
ванкомицин+фторхинолон	10	16,4	7	17,1	
Таргетная* стартовая терапия	32	36,4	31	43,1	
Есть saniрующие операции в анамнезе	15	46,9	17	54,8	
Более 2 saniрующих операций в анамнезе	4	12,5	8	25,8	

* Выбор препарата с учетом предварительных результатов посевов.

Стартовая АБТ не требовала коррекции в группе 1Р в 31,8% (n=28) случаев, в группе 2Р данный показатель составил 45,8% (n=33) ($p=0,201$). Деэскалацию терапии проводили в 59,1% (52/88) и 48,6% (35/72) наблюдений соответственно, замена обоих препаратов по причине их неэффективности потребовалась 9,1% (8/88) и 5,6% (4/72) пациентов соответственно ($p=0,201$).

3.1.2. Влияние этиологии ППИ на исход лечения в ретроспективных группах исследования (1Р и 2Р)

В целом эффективность купирования инфекционного процесса в ретроспективной когорте пациентов составила 73,8% (n=118). Результаты лечения в группах 1Р и 2Р были сопоставимы, рецидивы ППИ развились соответственно у 20 (22,7%) и 22 (30,6%) больных (ОШ=1,5; 95% ДИ 0,74-3,03; $p=0,283$).

Как было описано выше, в группе 1Р в 5,7% (n=5) случаев была диагностирована КНИ, в 55,7% (n=49) – мономикробная инфекция, в 38,6% (n=34) – полимикробная. Эффективность купирования ППИ значительно отличалась в зависимости от этиологии инфекции ($p=0,022$) (рис. 3.3).

Среди пациентов с КНИ в 2 случаях из 5 инфекция не была купирована. При изучении анамнеза пациентов с КНИ было установлено, что в 4 случаях ранее выполнялись saniрующие операции, в 3 – ревизионное эндопротезирование (в одном случае были выполнены 3 ревизии). Полученные данные указывают на возможные причины отсутствия роста возбудителя. Однако ввиду малого числа наблюдений в дальнейший анализ были включены только случаи моно- или полимикробной инфекции.

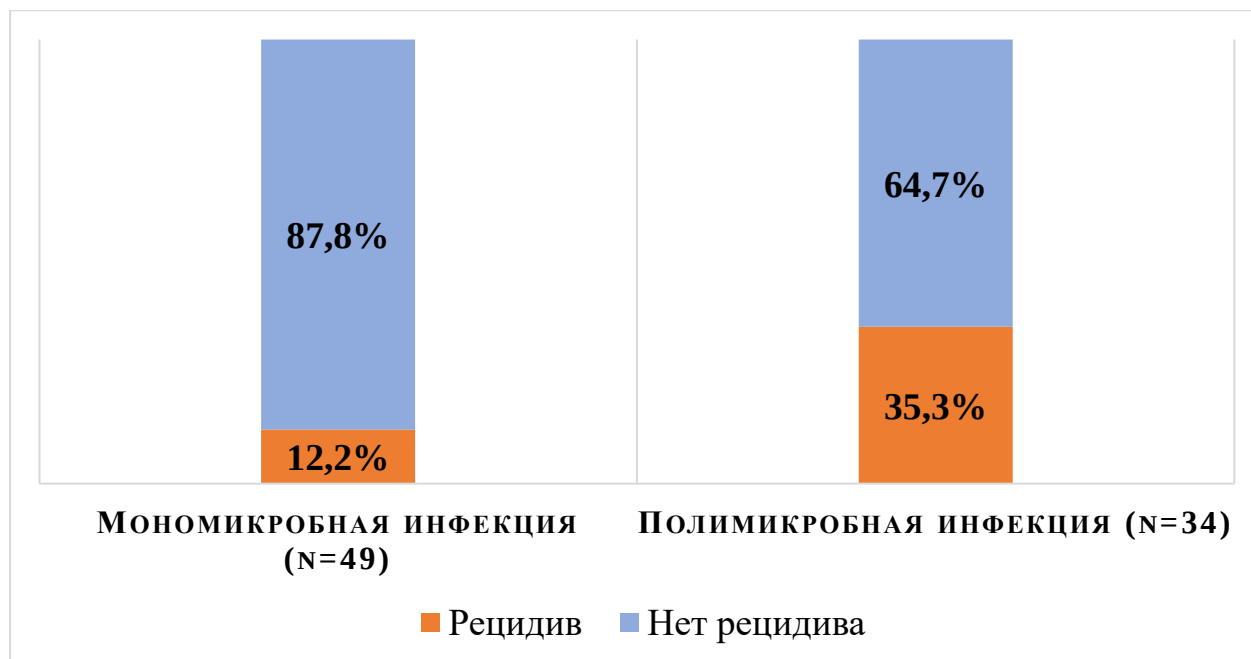


Рисунок 3.3. Исходы лечения ППИ в зависимости от результатов МБИ интраоперационно взятых биоматериалов в группе 1Р

Проведенный анализ показал, что выделение монокультуры было ассоциировано со значительно большей вероятностью благоприятного исхода лечения (ОШ 0,249, 95% ДИ 0,085-0,731; $p=0,011$), тогда как выделение двух и более патогенов в 3,1 раза увеличивало риск рецидива инфекции (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,121-8,775; $p=0,036$).

В группе 2Р доля мономикробной инфекции была несколько выше до операции, нежели после нее – 77,8% (n=56) и 63,9% (n=46) случаев соответственно, тогда как частота встречаемости полимикробной инфекции, напротив, выросла с 22,2% (n=16) до 36,1% (n=26). Статистический анализ выявил значимую зависимость эффективности купирования ППИ от результатов МБИ

биоматериалов, взятых как до, так и в ходе saniрующего вмешательства ($p=0,028$ и $p=0,037$ соответственно) (рис. 3.4).

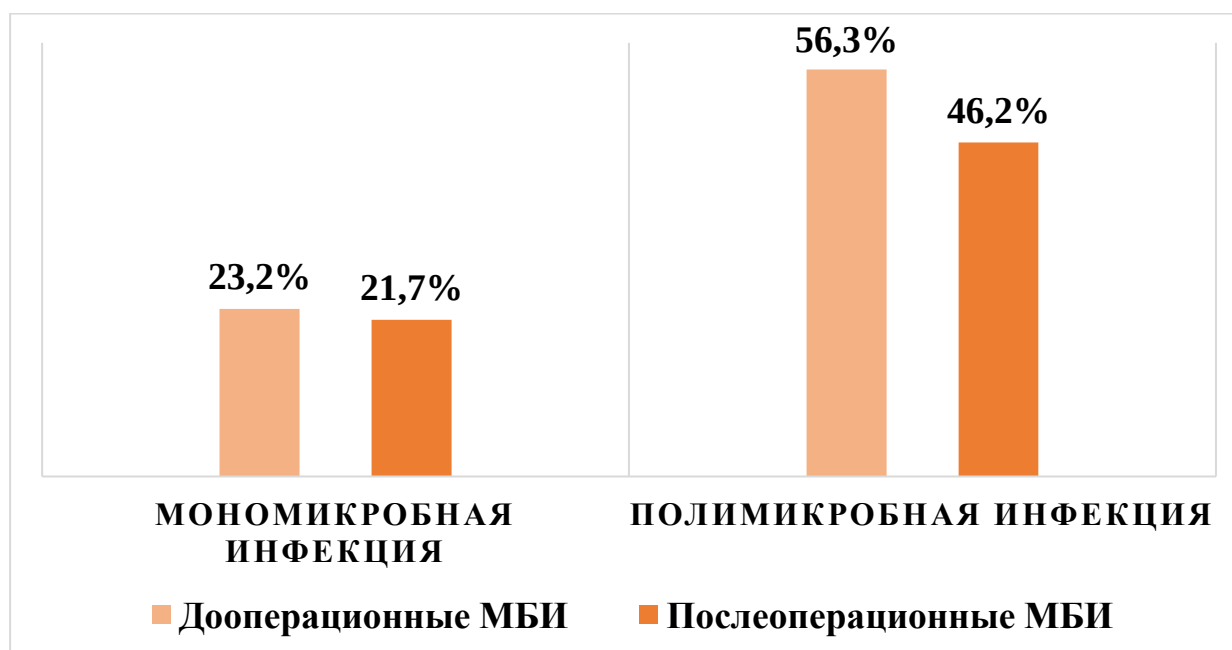


Рисунок 3.4. Частота встречаемости рецидивов ППИ в зависимости от результатов МБИ до- и интраоперационно взятых биоматериалов в группе 2Р

Выделение микробных ассоциаций из биоматериалов, забранных как до операции, так и интраоперационно, значительно повышало риск развития неблагоприятного исхода соответственно в 4,3 раза (ОШ 4,3; 95% ДИ: 1,3-13,7; $p=0,028$) и в 3,1 раза (ОШ 3,1, 95%ДИ 1,089-8,746; $p=0,037$), что позволило рассматривать полимикробную этиологию ППИ как самостоятельный фактор риска.

3.2. ВЛИЯНИЕ ТИПА САНИРУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ НА ИСХОДЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В подавляющем большинстве наблюдений (86,3%, $n=138$) пациентам было выполнено двухэтапное реЭП с установкой антимикробного спейсера, значительно реже применяли резекционную артропластику без или в сочетании с несвободной пересадкой (транспозицией) осевого мышечного лоскута *m. vastus lateralis* (НМП) – 7,5% ($n=12$), а также переустановку антимикробного спейсера – 4,4% ($n=7$).

Одноэтапное резэндопротезирование было выполнено только в 1,9% наблюдений (n=3).

Результаты применения различных типов хирургических операций имели статистически значимые отличия ($p=0,003$) (рис. 3.5): во всех случаях выполнения одноэтапного реЭП инфекция была купирована, эффективность вмешательств, не сопровождавшихся имплантацией металлоконструкций, составила 83,3% (10/12), при том, что данные виды операций традиционно применяются в самых сложных случаях. В двух наблюдениях (2/12), когда эрадикация ППИ не была достигнута, выполняли ревизию ран, повторную радикальную санацию очага остеомиелита.

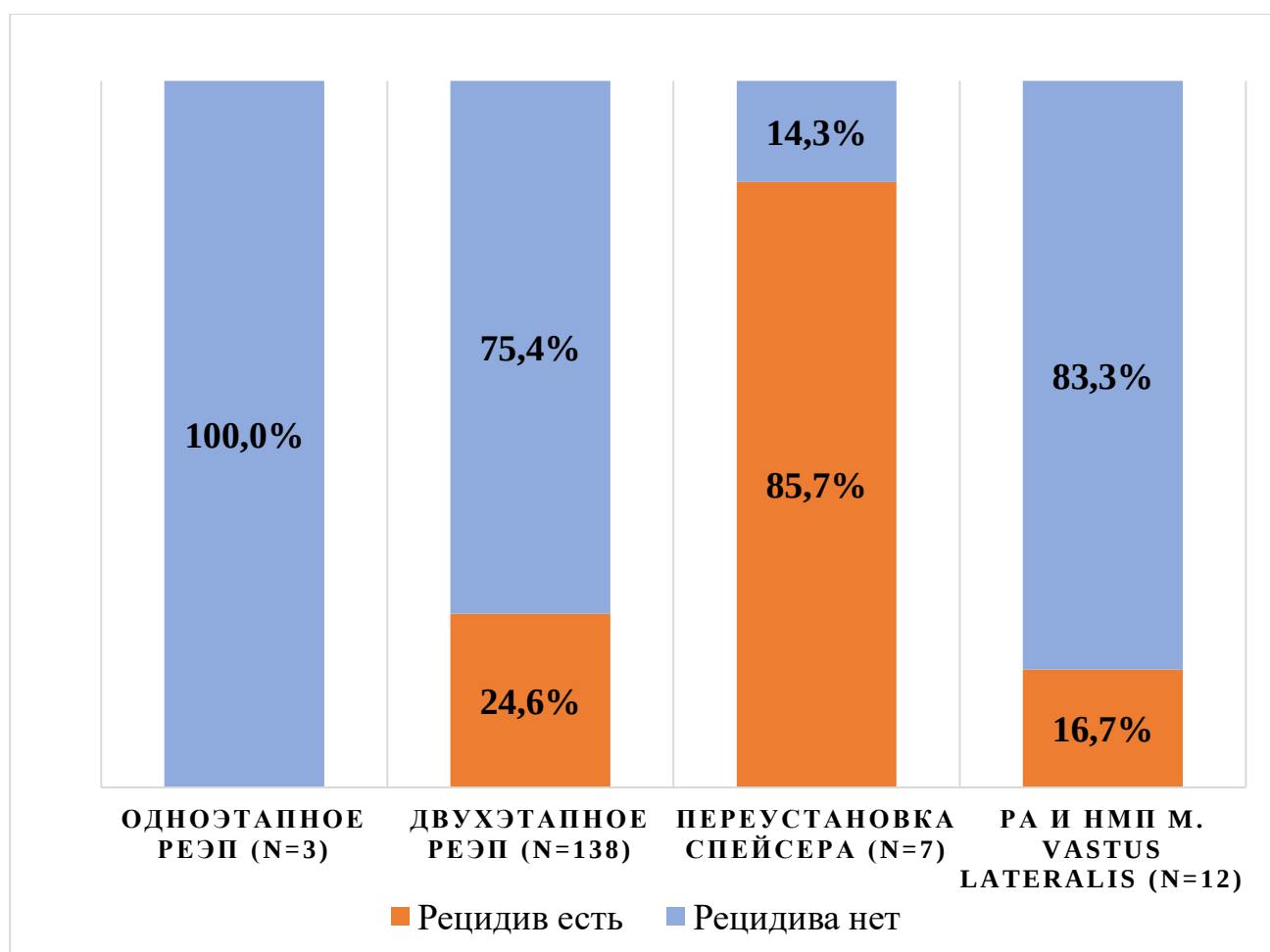


Рисунок 3.5. Исходы лечения хронической ППИ в ретроспективной выборке в зависимости от типа выполненного вмешательства

При выполнении двухэтапного реЭП доля благоприятных исходов составила 75,4% (104/138). После первого этапа у 80,4% (111/138) пациентов ППИ была купирована, из них в 89,2% (99/111) наблюдений был выполнен второй этап, после

которого у 7 (7,1%) больных развился рецидив инфекции. Среди 27 пациентов с неблагоприятным результатом лечения после установки спейсера в 81,5% (22/27) случаев были выполнены повторные saniрующие вмешательства: переустановка АЦС – 63,6% (14/22) наблюдений, резекционная артропластика – 36,4% (8/22). Купирование ППИ в результате применения указанных методик было достигнуто соответственно у 78,6% (11/14) и 75,0% (6/8) больных ($p>0,05$). У 18,5% (5/27) пациентов после развития рецидива инфекции saniрующие вмешательства в НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена не выполняли.

Переустановка антимикробного спейсера позволила купировать инфекционный процесс только в 1 случае из 7. В ходе статистического анализа было установлено, что данный тип saniрующего вмешательства почти в 16 раз увеличивает вероятность неблагоприятного исхода лечения инфекции (ОШ 19,5; 95% ДИ: 2,3-167,4; $p=0,001$), что позволяет рассматривать его как самостоятельный фактор риска рецидива ППИ. Во всех 7 наблюдениях индексной операции предшествовали saniрующие вмешательства, в 4 случаях санации были многочисленными. Помимо этого, 4 пациентам из 7 ранее выполняли реэндопротезирование, в одном наблюдении число ревизий достигало трех. Только в двух случаях результаты МБИ дооперационно взятых материалов были известны на момент операции. В послеоперационном периоде у двух пациентов была диагностирована КНИ, еще в двух случаях были выделены МА. Среди 6 пациентов с рецидивом инфекции только троим были выполнены повторные вмешательства, в двух случаях выполнили резекционную артропластику с НМП *m. vastus lateralis*, в одном – повторно установили АЦС. В трех наблюдениях saniрующие вмешательства в НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена более не выполняли.

В 7 случаях (4,4%) в ходе телефонного опроса родственников пациентов были установлены летальные исходы. Только у одного пациента (0,6%) смерть была результатом развития сепсиса, в остальных 6 случаях (3,8%) летальный исход был связан с осложнениями хронической сердечно-сосудистой патологии.

3.3. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВА ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕУСТАНОВЛЕННОЙ В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ЭТИОЛОГИЕЙ ППИ

Из 88 пациентов с неустановленной этиологией инфекционного процесса (группа 1Р) были выделены подгруппы неблагоприятного и благоприятного исходов, включавшие 20 (22,7%) и 68 (77,3%) больных соответственно.

3.3.1. Половозрастные показатели

В целом в группе 1Р преобладали пациенты среднего и пожилого возраста – 28,4% (n=25) и 55,7% (n=49) наблюдений соответственно, доля пациентов моложе 44 лет составила 9,1% (n=8), старше 75 лет – 6,8% (n=6), при этом именно у пациентов старческого возраста рецидивы ППИ отсутствовали. Пол и возраст не оказывали влияния на эффективность купирования инфекции в группе 1Р ($p>0,05$) (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Половозрастные характеристики пациентов в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

Параметры	Рецидив есть		Рецидива нет		<i>p-value</i>
	n	%	n	%	
Женщины	9	45,0	31	45,6	1,000
Мужчины	11	55,0	37	54,4	
<44 лет	2	10,0	6	8,8	0,427
45-59 лет	8	40,0	17	25,0	
60-74 года	10	50,0	39	57,4	
>75 лет	0	0,0	6	8,8	

3.3.2. Анамнестические данные

В подгруппе рецидива средний срок от первичного эндопротезирования до манифестации инфекции составил 32 месяца (МКИ=9-90 мес.), в подгруппе без рецидива – 15 месяцев (МКИ=2-57 мес.) ($p=0,141$). При этом средний срок от первичного ЭП до индексной операции составил 53 (МКИ=24-127 мес.) и 52 месяца

(МКИ=19-110 мес.) соответственно ($p=0,592$). ППИ на контралатеральной стороне была выявлена только в 1 случае (1,1%). Доля пациентов, которым ранее выполняли реэндопротезирование, составила 28,4% ($n=25$), среди них в двух случаях в анамнезе было по 4 ревизионных вмешательства. Наличие реэндопротезирования в анамнезе значимо увеличивало риск неблагоприятного исхода лечения инфекционного процесса в 4,7 раза (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,635-13,594; $p=0,005$). Предшествующие санирующие вмешательства по поводу ППИ ранее перенесли 42,0% пациентов ($n=37$) группы 1Р, при этом только в 9,1% наблюдений ($n=8$) операции были многократными (табл. 3.4).

Была установлена тенденция к снижению эффективности купирования ППИ при многократных санирующих операциях в анамнезе: доля пациентов с двумя и более операциями была в 2,0 раза выше среди пациентов с рецидивом инфекции, чем без него ($p>0,05$).

Полученные данные позволяют отнести рецидивирующее течение ППИ к факторам риска неблагоприятного исхода лечения. Согласно оценке физического статуса пациентов по классификации ASA большинство больных (64,8%; $n=57$) принадлежали к классу II (табл. 3.5.).

К классу I были отнесены всего 5,7% случаев ($n=5$), при этом в 2 наблюдениях из 5 результат лечения был неудовлетворительным ($p=0,586$).

Таблица 3.4

Количество предшествующих санирующих вмешательств в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

Санирующие операции	Рецидив есть		Рецидива нет		<i>p-value</i>
	n	%	n	%	
Не выполняли	10	50,0	41	60,3	0,448
Были в анамнезе	10	50,0	27	39,7	
В т.ч. 1-2 операции	7	35,0	22	32,4	1,000
> 2 операций	3	15,0	5	7,4	0,375

Таблица 3.5

Физический статус пациентов в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

ASA	Рецидив есть		Рецидива нет		<i>p-value</i>
	п	%	п	%	
I	2	10,0	3	4,4	0,586
II	13	65,0	44	64,7	
III	5	25,0	21	30,9	

В изучаемой группе только в 2 случаях был выявлен дефицит массы тела, в большинстве наблюдений масса тела пациентов была нормальной или избыточной – 31,8% (n=28) и 34,1% (n=30) соотв. Значимое влияние ИМТ на результаты лечебного процесса выявлено не было ($p=0,477$) (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Распределение ИМТ в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

Сопутствующая патология	Рецидив есть		Рецидива нет		<i>p-value</i>
	п	%	п	%	
Дефицит МТ	0	0,0	2	2,9	0,477
Нормальная МТ	8	40,0	20	29,4	
Избыточная МТ	4	20,0	26	38,2	
Ожирение I степени	4	20,0	12	17,6	
Ожирение II и III степеней	4	20,0	8	11,8	

У пациентов группы 1Р среди сопутствующей патологии ведущее место занимали заболевания желудочно-кишечного тракта (79,5%; n=70) и сердечно-сосудистой системы (80,7%; n=71). Анемия легкой и средней степеней тяжести была диагностирована в 34,1% (n=30) наблюдений (табл. 3.7).

Доля больных с заболеваниями щитовидной железы была в 5,5 раз выше в подгруппе пациентов с рецидивом, чем в подгруппе сравнения (15,0% и 2,9% соответственно; $p=0,075$), доля больных с системными заболеваниями соединительной ткани – в 2,5 раза выше (15,0% и 5,9% соответственно; $p=0,190$),

что позволяет нам рассматривать наличие данной патологии в качестве факторов риска рецидива ППИ.

Таблица 3.7

Встречаемость сопутствующей патологии в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

Сопутствующая патология	Рецидив есть		Рецидива нет		<i>p-value</i>
	п	%	п	%	
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	16	80,0	4	20,0	1,000
СД	1	5,0	11	16,2	0,283
Заболевания щитовидной железы	3	15,0	2	2,9	0,075
Заболевания печени и ЖВП	3	15,0	6	8,8	0,419
Заболевания ЖКТ другие	16	80,0	54	79,4	1,000
Системные заболевания соединительной ткани	3	15,0	4	5,9	0,190
Анемия	6	30,0	24	35,3	0,791
ВИЧ/СПИД	0	0,0	3	4,4	1,000
Гепатит С	2	10,0	8	11,8	1,000

*СД – сахарный диабет, ЖВП – желчевыводящие пути, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита.

3.3.3. КОСТНЫЕ И МЯГКОТКАННЫЕ ДЕФЕКТЫ

В исследуемой группе свищевую форму ППИ имели более половины (64,8%; $n=57$) больных, при этом результаты лечения были сопоставимы с несвищевой формой ($p=0,182$) (табл. 3.8). В ходе saniрующего вмешательства в 61,4% ($n=54$) случаев была выявлена частичная атрофия мышц, прикрепляющихся к большому вертелу бедренной кости, тогда как полная атрофия встречалась в 10,8 раз реже (5,7%; $n=5$). Дефекты фасции и кожных покровов имели 20,4% ($n=18$) и 2,3% пациентов ($n=2$) соответственно (табл. 3.8). Гнойные затеки в мягкие ткани были выявлены в 27,3% наблюдений ($n=24$), для данной патологии было установлено увеличение риска рецидива инфекции в 3,9 раза (ОШ 3,9, 95%ДИ 1,343-11,082; $p=0,020$).

Состояние параартикулярных мягких тканей в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

Состояние мягких тканей	Рецидив есть		Рецидива нет		<i>p-value</i>
	п	%	п	%	
Есть свищевой ход	10	50,0	47	69,1	0,182
Мышцы у БВ* частично отсутствуют	13	65,0	41	60,3	0,797
Мышцы у БВ отсутствуют	2	10,0	3	4,4	0,318
Дефект фасции	6	30,0	12	17,6	0,343
Дефект кожных покровов	1	5,0	1	1,5	0,405
Гнойные затеки	10	50	14	20,6	0,020

*БВ – большой вертел

При анализе дефектов вертлужной впадины было установлено, что суммарно типы 1 и 2А (по W.G.Paprosky) были диагностированы в 35,2% случаев (n=31). Дефекты типов 2В и 2С были выявлены в 26,1% (n=23) и 9,1% (n=8) наблюдений соответственно (рис. 3.6).

Доля больных с массивными дефектами типов 3А и 3В в группе 1Р составила 29,5% (n=26), при этом наличие выраженной потери костной массы вертлужной впадины значимо увеличивало риск рецидива ППИ в 3,2 раза (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,148-9,198; $p=0,029$).

Суммарная частота встречаемости дефектов бедренной кости типов 1 и 2 составила 78,4% (n=69), в остальных 21,6% (n=19) случаев были выявлены массивные дефекты типа 3А и более (рис. 3.7).

Размер дефектов бедренной кости не влиял значимо на риск развития рецидива ($p=0,356$).

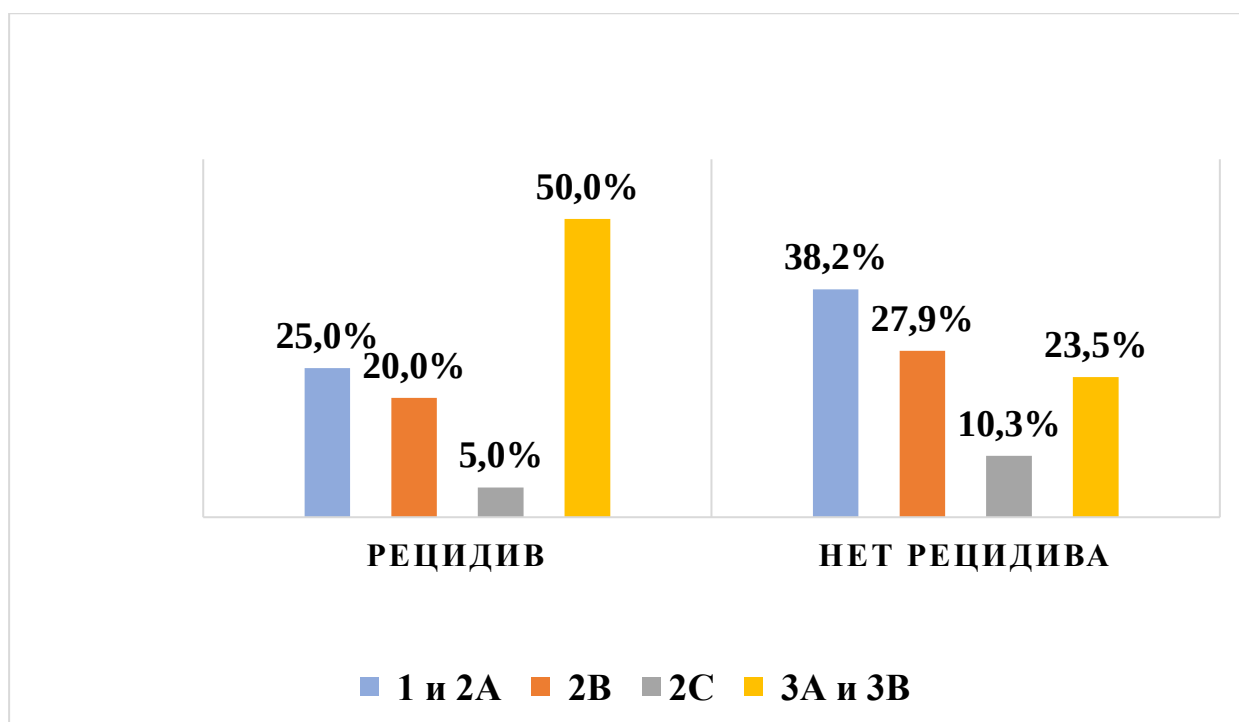


Рисунок 3.6. Структура дефектов вертлужной впадины в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

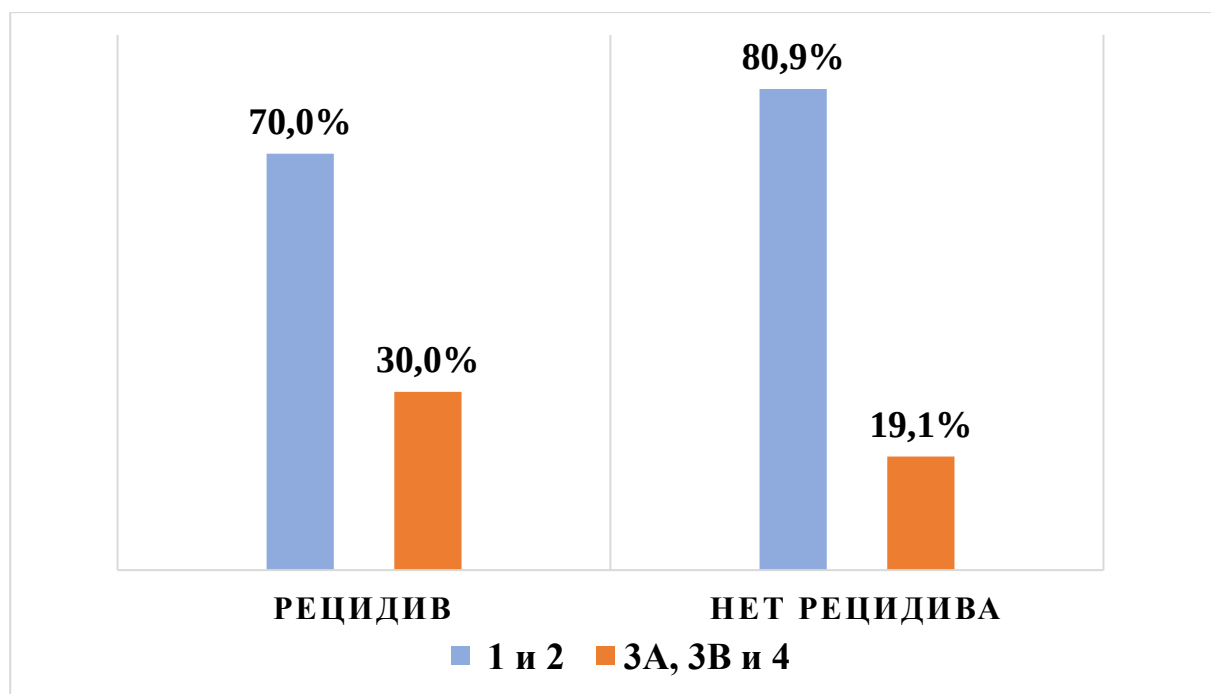


Рисунок 3.7. Структура дефектов бедренной кости в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

3.3.4. ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Средний объем интраоперационной кровопотери в анализируемых подгруппах значимо не различался и составил 700 мл (МКИ=500-1000 мл) у пациентов с благоприятным исходом лечения ППИ и 850 мл (МКИ=550-1000 мл) у пациентов с рецидивом инфекции ($p=0,323$). Пациентам группы 1Р в послеоперационном периоде не выполняли. Случаев ревизии раны в группе 1Р не было.

3.3.5. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Межгрупповых различий в уровне лабораторных показателей в ходе госпитализации в подгруппах благоприятного и неблагоприятного исхода лечения ППИ не было выявлено ($p>0,05$). (табл. 3.9). Однако, у всех пациентов группы 1Р было установлено выраженное снижение уровня общего белка в сыворотке крови в послеоперационном периоде, у 85,3% пациентов ($n=75$) – снижение уровня гемоглобина и уменьшение абсолютного числа лимфоцитов (60,2%; $n=53$), что, по-видимому, обусловлено операционной кровопотерей.

Таблица 3.9

Лабораторные показатели ц пациентов группы 1Р до операции и на момент выписки из стационара

Показатель		Рецидив		<i>p-value</i>	Нет рецидива		<i>p-value</i>
		М	МКИ		М	МКИ	
Гемоглобин, г/л	До	116	103-127	<0,001	119	107-131,0	<0,001
	После	99	91-106		101	93-106	
СРБ, мг/л	До	39,0	14,3-61,0	0,546	28,3	14,2-52,2	0,100
	После	36,6	27,1-39,4		32,0	14,0-71,5	
Лейкоциты, 10^9 /л	До	8,1	6,6-9,5	0,763	8,0	6,5-9,9	0,200
	После	7,7	5,7-10,0		7,8	6,4-9,9	
Лимфоциты (отн.), %	До	24,5	19,0-28,5	0,316	22,3	18,6-28,4	0,701
	После	22,7	17,0-26,7		22,3	16,9-28,6	
Лимфоциты (абс.), 10^9 /л	До	1,7	1,3-2,2	0,156	1,8	1,5-2,2	0,076
	После	1,6	1,2-2,0		1,6	1,2-2,3	
Общий белок, г/л	До	78,1	73,2-82,3	<0,001	75,1	71,9-78,8	<0,001
	После	62,4	58,0-64,9		61,3	56,5-65,5	

3.3.6. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Выполнение коррекции АБТ значимо не повлияло на эффективность купирования ППИ у пациентов группы 1Р ($p=0,409$). Среди больных с рецидивом инфекции в 1,5 раза чаще меняли оба препарата – 45,0% ($n=9$) и 30,9% ($n=21$) соответственно, в то же время в подгруппе благоприятного исхода в 1,8 раза чаще терапию продолжали без изменений – 20,0% ($n=4$) и 35,3% ($n=24$) (рис.3.8). Общая длительность парентеральной антибактериальной терапии в ходе госпитализации составляла в среднем 9 дней (МКИ=7-12 дней).

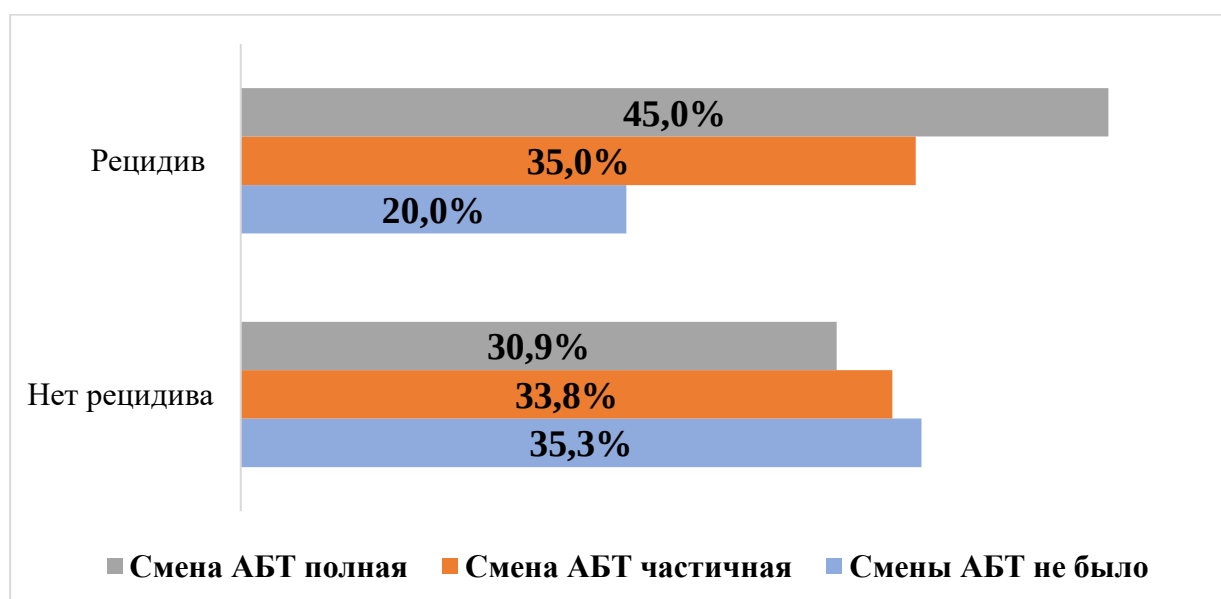


Рисунок 3.8. Коррекция стартовой АБТ в подгруппах неблагоприятного и благоприятного исходов лечения ППИ

Всем пациентам группы 1Р при установке антимикробного спейсера выполняли импрегнацию КЦ дополнительным антибиотиком. В подавляющем большинстве случаев использовали ванкомицин, значительно реже – фосфомицин или меропенем (6,8%, $n=6$), комбинацию препаратов – в 4,5% ($n=4$) наблюдений.

3.3.7. КОМПЛЕКСНОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУПИРОВАНИЯ ППИ В ГРУППЕ 1Р

Для оценки возможности прогнозирования результатов лечения у пациентов с неустановленной этиологией ППИ в дальнейший анализ были включены факторы, которые могут быть выявлены до операции. К ним были отнесены:

наличие в анамнезе операций реэндопротезирования, массивных дефектов вертлужной впадины (типы 3А и 3В по W. G. Paprosky) и гнойных затеков в мягкие ткани. Дополнительно в анализ были включены клинически значимые факторы: системные заболевания соединительной ткани и щитовидной железы, рецидивирующий характер ППИ.

Для каждого пациента была определена сумма имеющихся у него факторов риска (табл. 3.10). Среди 33,0% (n=29) наблюдений, в которых предикторы неблагоприятного исхода лечения отсутствовали, только в 1 (3,4%) случае ППИ не была купирована. У пациентов с одним фактором риска данный показатель составил 14,3% (5/35), с двумя и более – 50,0% (12/24; $p<0,001$).

Таблица 3.10

Частота рецидивов ППИ у пациентов группы 1Р в зависимости от количества факторов риска

Количество факторов риска	Всего, n (%)	Рецидив (n=20)		Нет рецидива (n=68)		<i>p-value</i>
		n	%	n	%	
0	29 (33,0)	1	3,4	28	96,6	<0,001
1	35 (39,8)	5	14,3	30	85,7	
≥2	24 (27,3)	12	50,0	12	50,0	

Кроме того, было установлено, что вне зависимости от этиологии ППИ с увеличением количества факторов риска вероятность неблагоприятного исхода значительно возрастает ($p<0,001$) (табл. 3.11). Так, у больных с одним возбудителем и без факторов риска рецидивы ППИ отсутствовали, тогда как при наличии двух и более факторов инфекция не была купирована – в 40,0% (4/10) случаев. Для пациентов с полимикробной этиологией инфекции данное соотношение составило 10,0% (1/10) и 63,6% (7/11) наблюдений соответственно.

Эффективность лечения инфекции в группе 1Р в зависимости от этиологии
ППИ и количества факторов риска

Кол-во факторов риска	Мономикробная инфекция		Полимикробная инфекция		КНИ		<i>p-value</i>
	Рец. n (%)	Всего	Рец. n (%)	Всего	Рец. n (%)	Всего	
0	0	17	1 (10,0)	10	0	2	<0,001
1	2 (9,1)	22	4 (30,8)	13	0	0	
≥2	4 (40,0)	10	7 (63,6)	11	2 (66,7)	3	

Экстраполяция установленных факторов риска на группу пациентов 2Р показала их наличие только в 54,2% (39/72) случаев, в том числе 2 и более факторов были у 27,8% больных (20/72). В этой связи представлялось необходимым выполнить дальнейший анализ факторов, влияющих на результат лечения пациентов всей ретроспективной выборки.

3.5. РЕЗЮМЕ

Доля пациентов ретроспективной выборки, у которых результаты МБИ на момент санирующего вмешательства не были получены, составила 55,0% (n=88). По результатам МБИ интраоперационно забранных биоматериалов КНИ была выявлена у 3,1% больных (n=5), среди которых только в одном случае в анамнезе не было санирующих и/или ревизионных вмешательств на пораженном суставе, а отсутствие роста возбудителя во всех образцах могло быть обусловлено недавними курсами АБТ.

Результаты применения различных типов хирургических операций в ретроспективной выборке статистически значимо отличались ($p=0,003$), в большинстве наблюдений (86,3%; n=138) больным ретроспективной когорты выполняли двухэтапное реЭП, при двухлетнем сроке наблюдения ППИ была

купирована в 75,4% (n=104). Остальные типы операций применяли гораздо реже, эффективность резекционной артропластики без или в сочетании с несвободной пересадкой (транспозицией) осевого мышечного лоскута *m. vastus lateralis* (НМП) составила 83,3% (n=10), одноэтапного реЭП – 100% (n=3). Переустановка спейсера сопровождалась неудовлетворительными исходами лечения в 6 случаях из 7, для данного вмешательства было доказано увеличение риска рецидива инфекции в 16 раз (ОШ 19,5; 95% ДИ: 2,3-167,4; $p=0,001$).

При изучении подгруппы пациентов с неустановленной в дооперационном периоде этиологией инфекции были выявлены факторы неблагоприятного исхода лечения ППИ со стороны пациента, которые включали наличие в анамнезе операций резэндопротезирования, массивные дефекты вертлужной впадины (типы 3А и 3В по W.G. Paprosky), гнойные затеки в мягкие ткани, системные заболевания соединительной ткани и щитовидной железы, рецидивирующий характер ППИ. Значимое негативное влияние на результаты лечения было доказано для полимикробной инфекции, однако данный фактор мог быть выявлен только в послеоперационном периоде.

Количество предикторов неблагоприятного исхода оказывало значимое влияние на результаты лечения: у пациентов без факторов риска эффективность купирования инфекции была очень высокой, при наличии двух и более – доля рецидивов возрастала в десятки раз ($p<0,001$). Полученные результаты позволили дифференцировать пациентов с низким и высоким риском рецидива: в случаях впервые выявленной ППИ, без или с одним негативным фактором риск развития неблагоприятного исхода лечения предполагали низким, в остальных случаях – высоким. Клиническая апробация данного подхода будет выполнена далее.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ПРОФИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ ППИ

С целью решения четвертой задачи диссертационного исследования была разработана модификация полимерного геля для краткосрочной локальной АБТ, обладающая активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая полирезистентные штаммы Грам(-) бактерий. Клиническую апробацию разработки проводили на ограниченной группе пациентов (группа 1П; n=60) с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава, не установленной на дооперационном этапе этиологией, у которых рост возбудителя отсутствовал (28,3%; 17/60) или окончательные результаты МБИ не были получены в течение 5 дней с момента взятия биоматериалов.

Больные получали комплексное лечение в отделении гнойной хирургии №4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в период 2023-2024 гг. Проведение исследования и увеличение численности группы 1П с 30 до 60 пациентов одобрено решениями ЛЭК – протоколы №3 от 12.10.2023 г. и №4 от 21.11.2023 г.

В ходе комплексного предоперационного обследования больных анализировали анамнез заболевания, выраженность сопутствующей патологии, наличие факторов риска рецидива инфекционного процесса, выявленных ранее в ходе изучения пациентов группы 1Р (глава III, пункт 3.3): наличие в анамнезе операций реэндопротезирования, массивных дефектов вертлужной впадины (типы 3А и 3В по W.G. Paprosky), системных заболеваний соединительной ткани и щитовидной железы, рецидивирующего характера ППИ. На основании полученных данных определяли тактику хирургического лечения.

У пациентов с впервые выявленной ППИ при отсутствии или наличии одного фактора риска из перечня, сформированного в ходе решения задачи 3, компенсированной сопутствующей патологией, вне зависимости от наличия свищевого хода риск развития неблагоприятного исхода лечения считали низким и выполняли одноэтапное реЭП (подгруппа 1П-1). В остальных случаях риск

развития неблагоприятного исхода считали высоким, и вне зависимости от количества факторов риска, перенесенных saniрующих операций в анамнезе, локального и соматического статуса выполняли двухэтапное резэндопротезирование (подгруппа 1П-2).

В послеоперационном периоде в течение первых трех суток всем пациентам проспективной группы был проведен краткий курс локальной АБТ путем введения оригинальной антимикробной композиции в область очага инфекции с мониторингом возможных нежелательных явлений. Результаты лечения пациентов были прослежены на протяжении не менее 12 месяцев после выполнения saniрующего вмешательства, медиана срока наблюдения составила 29 месяцев (МКИ = 21-36 мес.).

Сравнительный анализ результатов лечения для оценки применения краткосрочной локальной АБТ проводили дифференцированно между проспективной и ретроспективной группами в зависимости от установленного дооперационного периода риска рецидива. Исходы лечения пациентов с низким риском рецидива сравнивали между подгруппами 1П-1 (n=27) и 1Р-1 (n=46), которых лечили с применением соответственно одно- и двухэтапной методик реЭП.

Результаты локального применения оригинальной антимикробной композиции у пациентов высокого риска при выполнении saniрующего этапа 2-х этапного лечения в подгруппе 1П-2 (n=12) оценивали в сравнении с подгруппой 1Р-2 (n=30). Критерии благоприятного и неблагоприятного исхода были аналогичны применявшимся в ходе ретроспективного анализа.

4.1. РАЗРАБОТКА СРЕДСТВА ДЛЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ЛОКАЛЬНОЙ АБТ

4.1.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МОДИФИКАЦИИ СОСТАВА СРЕДСТВА ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ АБТ

Нами был разработан и клинически опробован полимерный гель для локальной АБТ инфекционных осложнений травм и операций на опорно-двигательном аппарате, характеризовавшийся активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая полирезистентные штаммы (патент РФ на изобретение RU 2822155 С1).

Состав геля представляет собой модификацию прототипа (патент RU 2535156 С1), который был предназначен для профилактики имплантат-ассоциированной инфекции путем интраоперационного орошения тканей в области хирургического вмешательства и устанавливаемых конструкций. При этом в его составе отсутствовали компоненты, обладающие противовоспалительной активностью и усиливающие проникающую способность активных веществ (табл. 4.1). Способ применения разработки заключался во введении антимикробной композиции в область инфекционного очага на протяжении первых трех суток после операции. В состав композиции входили лекарственные средства, имеющие регистрационные удостоверения, а их конечная концентрация во вводимом в очаг инфекции объеме не превышала разрешенные общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП).

После растворения всех компонентов путем перемешивания полученный раствор автоклавировали 25 минут при 110°C и давлением 0,5 атмосфер, что обеспечивало стерильность получаемой композиции при сохранении активности действующих веществ. Минимальное указанное количество диметилсульфоксида достаточно для увеличения проникновения активных веществ в окружающие ткани, а максимальное – создает предельную разрешенную к применению для обработки гнойных ран концентрацию, которая сама обладает дополнительной антимикробной активностью.

Состав полимерного антимикробного геля

Вещество	№РУ	Концентрация
Гентамицина сульфат или Амикацина сульфат	ЛП-№(004105)-(РГ-РУ)	1,0 масс.%
Диоксидин	ЛП-№(000895)-(РГ-РУ)	5,0 масс.%
Поливинилпирролидон медицинский	ЛП-№(009354)-(РГ-РУ)	1,0 масс.%
Диметилсульфоксид	ЛП-№(002935)-РГ-РУ)	10 масс.%
Диметилсульфоксид	ЛП-№(004197)-(РГ-РУ)	5-25 масс.%
Вода дистиллированная		до 100,0 мл

Изобретение характеризовалось высокой эффективностью в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов бактерий, в том числе устойчивых к антибиотикам. Выраженное антибактериальное действие геля достигалось за счет комбинации антибиотика широкого спектра действия из группы аминогликозидов и антисептика диоксидина, а дополнительное внесение диметилсульфоксида обеспечивало противовоспалительное действие, увеличивало диффузию компонентов в окружающие ткани (рис. 4.1) и антибактериальную активность геля против грамположительных и грамотрицательных патогенов, включая полирезистентные штаммы (рис. 4.2).

На рисунке 4.1. определяется увеличение диаметра зоны подавления роста тестируемых штаммов при заполнении колодцев предлагаемым гелем, более выраженное для устойчивого к метициллину штамма *S.aureus*, что подтверждает наличие синергидного действия комбинации антимикробных средств с диметилсульфоксидом. Кроме того, гель с гентамицином (рис. 4.1.А) формирует больший диаметр зоны подавления *S. aureus*, чем гель-изобретение с амикацином (рис. 4.1 Б), в то время как последний в большей степени подавляет рост *Klebsiella pneumoniae* (рис.4.1. В и Г) и *Pseudomonas aeruginosa* (рис.4.1. Д и Ж).

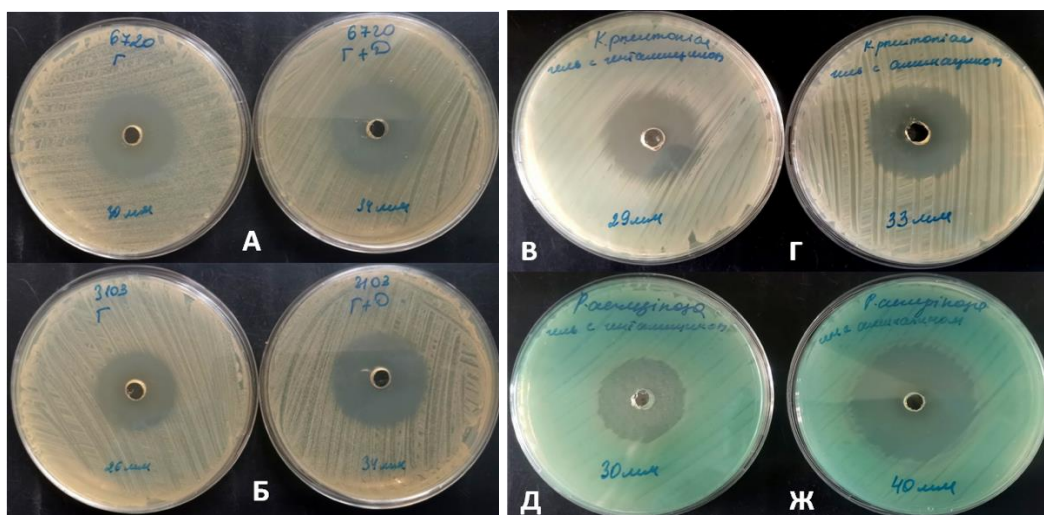


Рисунок 4.1. Фотографии чашек Петри с зонами подавления роста трех штаммов бактерий, сформированных в течение 24 часов инкубации под действием геля с гентамицином (А, В, Д) и геля-изобретения с амикацином (Б, Г, Ж): А, Б – *S. aureus*, В, Г – *Klebsiella pneumoniae* ATCC 33495, Д, Ж - *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

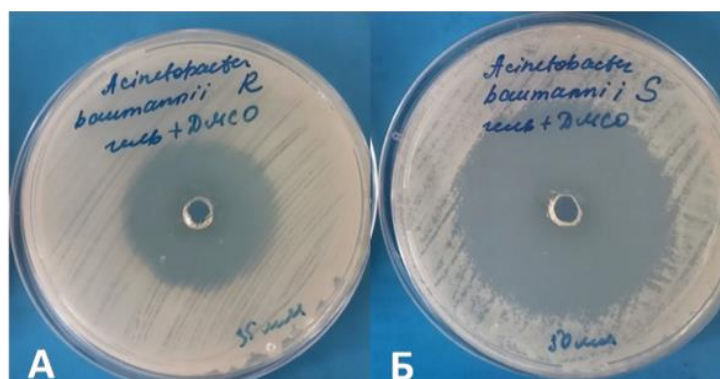


Рисунок 4.2. Фотографии чашек Петри с зонами подавления роста клинических карбапенем-чувствительного (А) и карбапенем-устойчивого (Б) штаммов *Acinetobacter baumannii*, сформированных в течение 24 часов инкубации под действием геля с гентамицином

Большой диаметр зон подавления демонстрируют наличие выраженной активности в отношении тестируемых штаммов грамотрицательных бактерий, включая карбапенем-устойчивый.

В ходе исследования был использован полимерный гель как с гентамицином (АМК-1), так и с амикацином (АМК-2). В ретроспективной выборке в видовом спектре преобладали Грам(+) бактерии. На основании этих данных у пациентов проспективной группы был сделан выбор в пользу геля с гентамицином,

так как последний более активен в отношении стафилококков (рис. 4.1.А). У больных с рецидивирующим течением инфекционного процесса использовали композицию с амикацином, более эффективным в отношении Грам(-) патогенов.

4.1.2. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ЛОКАЛЬНОЙ АБТ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗРАБОТАННОГО ПОЛИМЕРНОГО ГЕЛЯ

На завершающем этапе санирующего вмешательства перед ушиванием раны операционное поле повторно обрабатывали растворами антисептиков. Далее, используя метод Сильдингера, через отдельный прокол в неповрежденных мягких тканях по передне-медиальной поверхности верхней трети бедра под визуальным контролем в полость сустава последовательно вводили пункционную вилкообразную иглу (рис. 4.3 а) и гибкий стальной проволоочный направитель (рис. 4.3 б).

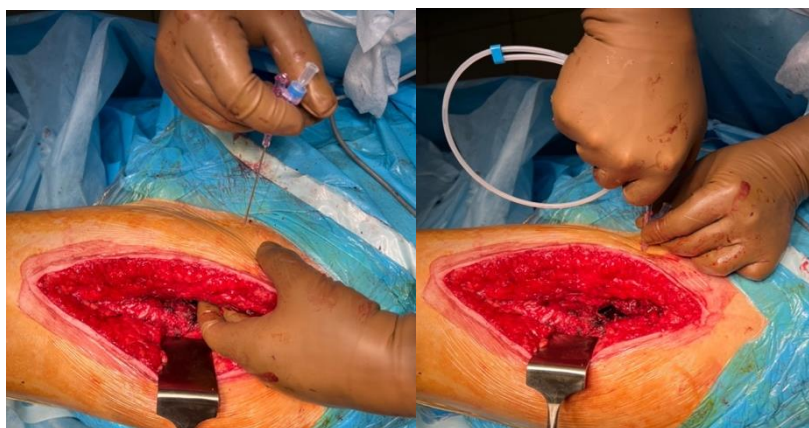


Рисунок 4.3. Поэтапное введение пункционной иглы (а)
и проводника (б)

Затем иглу извлекали, и по направителю формировали в мягких тканях канал с помощью расширителя тканей (рис 4.4 а), после чего вводили двухканальный венозный катетер (MMCVCBJ, Beijing Target Medical Technologies, Inc., Китай) (рис. 4.4 б).

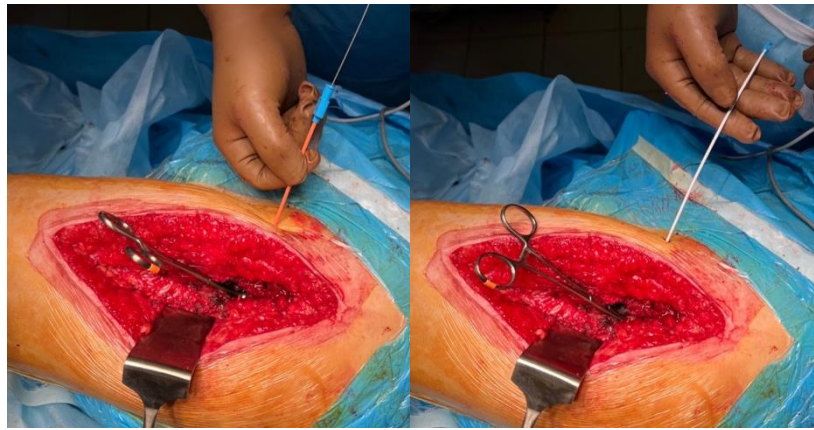


Рисунок 4.4. Последовательное формирование канала в мягких тканях с помощью расширителя (а) и установка катетера (б)

Далее катетер подшивали к коже отдельными узловыми швами, после чего операционную рану ушивали послойно, кровь из полости сустава удаляли через установленный катетер с помощью одноразового стерильного шприца. Другим шприцом антимикробный гель набирали из контейнера и вводили в полость сустава, при этом объем введенной композиции был равен удаленному количеству крови, но не превышал суточную дозировку гентамицина (20 мл). Затем порты катетера закрывали заглушками, поверх накладывали асептические повязки с целью фиксации катетера и предупреждения его инфицирования.

Описанную процедуру выполняли ежедневно первые 3-е суток после операции в условиях чистой перевязочной после удаления асептических повязок и обработки раны растворами кожных антисептиков. Катетер удаляли на 4-е сутки после операции также в условиях чистой перевязочной после стандартной обработки ран, после чего проводили повторную обработку кожных покровов и накладывали асептические повязки.

Применение данной разработки в клинической практике будет проиллюстрировано далее клиническим примером лечения хронической ППИ ТБС с помощью двухэтапной методики.

4.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРОФИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРАТКОСРОЧНОЙ ЛОКАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В целом эффективность лечения пациентов с хронической ППИ неустановленной на момент операции этиологии в группе 1Р составила 77,8% (n=20), в группе 1П – 80,0% (n=12) ($p=0,839$), рост возбудителя до операции отсутствовал в 28,3% (17/60) и 27,3% (24/88) наблюдений соответственно ($p=0,894$). Ранее описанная тенденция ухудшения результатов лечения пациентов ретроспективной когорты при увеличении числа факторов риска была подтверждена в проспективной группе (табл. 4.2.). Суммарная доля пациентов без или с одним предиктором неблагоприятного исхода составила 93,3% (56/60), в подавляющем большинстве наблюдений ППИ была успешно купирована. Два и более факторов риска были выявлены только у 6,7% больных (4/60), в 3 из 4 случаев развился рецидив инфекции ($p=0,025$).

Таблица 4.2

Эффективность купирования ППИ у пациентов проспективной группы в зависимости от количества у них факторов риска рецидива

Количество факторов риска	Всего, n (%)	Рецидив (n=12)		Нет рецидива (n=48)		<i>p-value</i>
		n	%	n	%	
0	33 (55,0)	4	12,1	29	87,9	0,025
1	23 (38,3)	5	21,7	18	78,3	
≥2	4 (6,7)	3	75,0	1	25,0	

В проспективной группе были сформированы подгруппы 1П-1 (n=27) и 1П-2 (n=32), в которые включали больных с одно- и двухэтапным реЭП соответственно. Выбор saniрующего вмешательства проводили с учетом определения низкого или высокого риска неблагоприятного исхода, как было указано ранее. Для возможности проведения сравнительного анализа эффективности лечения ППИ с применением краткосрочной локальной АБТ из пациентов группы 1Р были сформированы ретроспективные подгруппы 1Р-1

(n=46) и 1Р-2 (n=30) в зависимости от низкого и высокого риска рецидива соответственно, которым было выполнено двухэтапное реЭП. В группе 1Р-1 только одна пациентка перенесла одноэтапное реЭП (1/88; 1,1%) с успешным купированием ППИ.

4.2.1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА ППИ

Анализ факторов риска в сформированных подгруппах 1П-1 и 1Р-1 показал, что в подгруппе 1П-1 у 66,7% (18/27) пациентов не было факторов риска рецидива, у 33,3% (9/27) – фактор был один, в подгруппе 1Р-1 данные показатели составили 69,6% (32/46) и 30,4% (14/46) соответственно ($p>0,05$). Встречаемость различных факторов риска и свищевой формы ППИ в подгруппах была сопоставима (рис. 4.5).

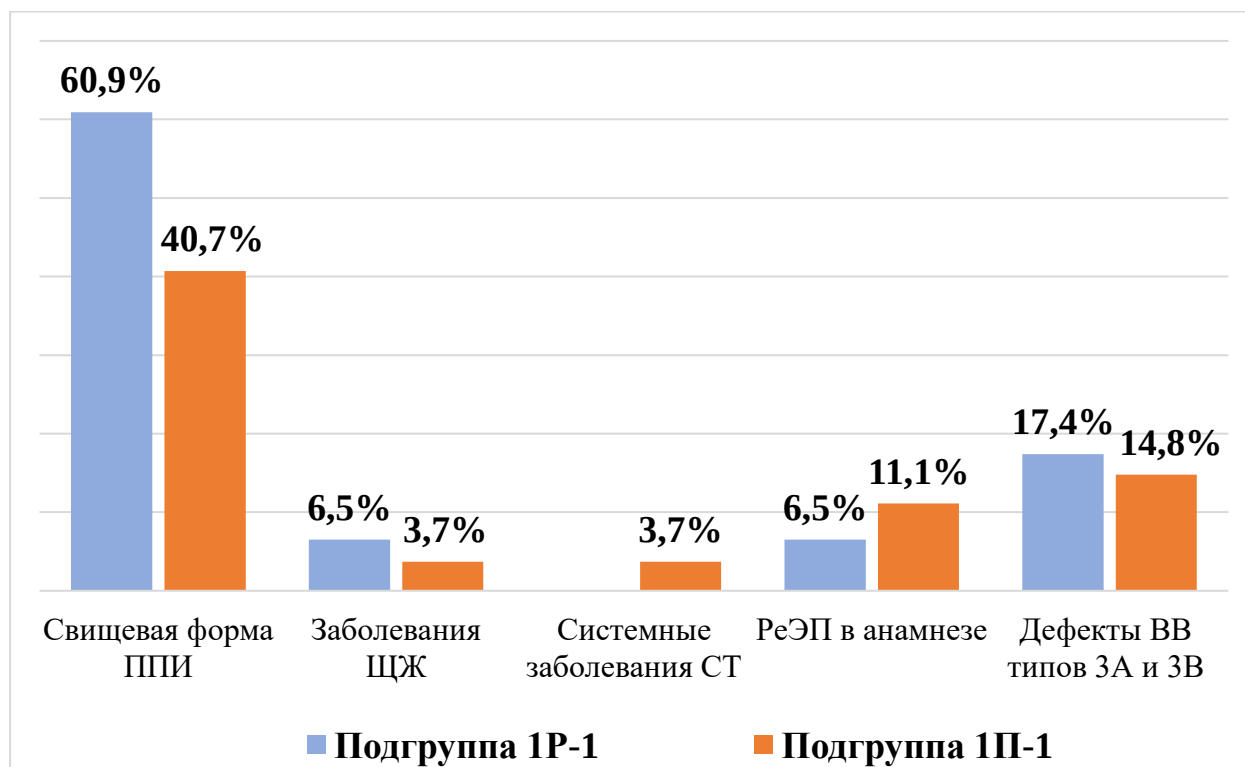


Рисунок 4.5. Частота встречаемости факторов риска и свищевой формы ППИ в подгруппах низкого риска рецидива

* ВВ – вертлужная впадина; СТ – соединительная ткань; ЩЖ – щитовидная железа.

Видовой спектр возбудителей ППИ в исследуемых подгруппах был сопоставимым. Ведущими патогенами были стафилококки, суммарная доля

которых составила 58,2% и 45,5% ($p>0,05$) в подгруппах 1П-1 и 1Р-1 соответственно (рис. 4.6). Доли *S. aureus* и *S. epidermidis* были сопоставимы, при этом в проспективной подгруппе MRSA не изолировали совсем, в ретроспективной подгруппе – в 14,3% наблюдений. Доли MRSE составили 70,0% и 54,5% соответственно ($p>0,05$). Кроме того, частота встречаемости других КНС была 4 раза выше в подгруппе 1П-2, чем в 1Р-2 – 9,1% и 2,3% соответственно.

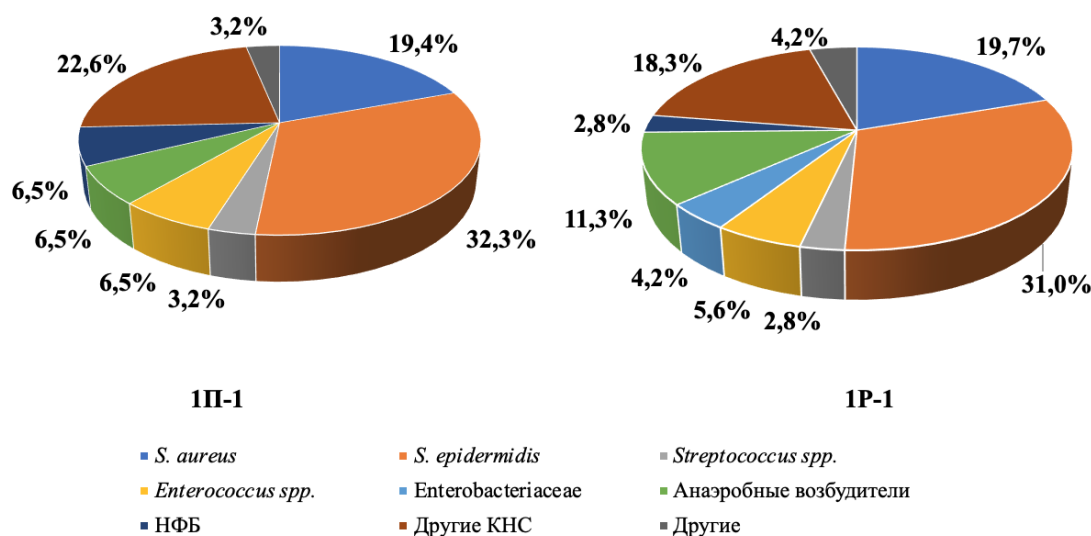


Рисунок 4.6. Видовой спектр возбудителей ППИ в изучаемых подгруппах низкого риска рецидива

По результатам МБИ интраоперационно взятых биоматериалов в обеих подгруппах 1П-1 и 1Р-1 преобладала мономикробная инфекция, установленная в 66,7% и 56,5% случаев ($p=0,393$). При этом в обеих подгруппах лидировали стафилококки, в единичных случаях из интраоперационного материала были выделены стрептококки и энтерококки (табл. 4.3). Представители семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробные возбудители были представлены только в подгруппе 1Р-1, а НФБ – только в подгруппе 1П-1. Необходимо отметить, что КНИ в 6,7 раза чаще диагностировали в подгруппе 1П-1, нежели в 1Р-1 ($p=0,041$).

Спектр возбудителей монобактериальной ППИ в подгруппах низкого риска рецидива

Возбудители	Подгруппа 1П-1 n (%)	Подгруппа 1Р-1 n (%)	p-value
<i>S. aureus</i>	5 (27,8)	7 (26,9)	$p > 0,05$
<i>S. epidermidis</i>	8 (44,4)	7 (26,9)	
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (5,6)	2 (7,7)	
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (5,6)	2 (7,7)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	0 (0,0)	2 (7,7)	
Анаэробные возбудители	0 (0,0)	1 (3,8)	
НФБ (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i>)	1 (5,6)	0 (0,0)	
Другие КНС	1 (5,6)	4 (15,4)	

Микробные ассоциации в 2,2 раза реже изолировали от пациентов проспективной подгруппы, чем ретроспективной ($p=0,046$). При этом частота выделения Грам(-) возбудителей в составе МА была сопоставимой и составила соответственно 20% (1/5) и 21% (4/19). При полибактериальной инфекции также преобладали стафилококки, но если в ретроспективной подгруппе чаще изолировали *S. aureus* (15,6%) и *S. epidermidis* (33,3%), то в проспективной подгруппе ведущая роль принадлежала штаммам других КНС (46,2%) (табл. 4.4).

На момент операции соответственно у 55,6% (15/27) и 54,3% (25/46) больных в подгруппах 1П-1 и 1Р-1 были получены предварительные результаты дооперационных МБИ, на основании которых соответственно в 25,9% (7/15) и в 34,8% (16/46) случаев стартовая АБТ была эмпирической таргетной (широкого спектра, но с учетом результатов МБИ) ($p=0,432$). В остальных наблюдениях пациентам была назначена эмпирическая АБТ, преимущественно в виде комбинации ванкомицина с цефоперазоном/сульбактамом и в одном случае – ванкомицина с левофлоксацином согласно локальному протоколу центра.

Спектр возбудителей полибактериальной ППИ в подгруппах низкого риска рецидива

Возбудители	Подгруппа 1П-1 n (%)	Подгруппа 1Р-1 n (%)	p-value
<i>S. aureus</i>	1 (7,7)	7 (15,6)	<i>p</i> >0,05
<i>S. epidermidis</i>	2 (15,4)	15 (33,3)	
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (7,7)	2 (4,4)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	0 (0,0)	1 (2,2)	
Анаэробные возбудители	2 (15,4)	7 (15,6)	
НФБ (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i>)	1 (7,7)	2 (4,4)	
Другие КНС	6 (46,2)	9 (20,0)	

При изучении частоты коррекции, проводимой в подгруппах АБТ, был обнаружен ряд отличий (рис. 4.7). Доля пациентов, которым стартовую терапию широкого спектра активности продолжали без изменений, была в 2,4 раза выше в подгруппе 1П-1, в подгруппе 1Р-1 подавляющему большинству пациентов проводили деэскалацию АБТ ($p=0,005$). Случаев неэффективности проводимой терапии не было.

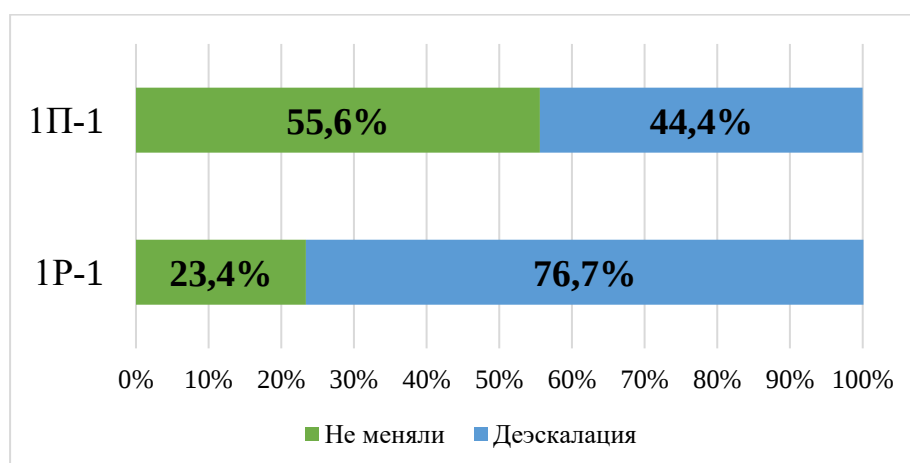


Рисунок 4.7. Коррекция АБТ в подгруппах низкого риска рецидива

В проспективной подгруппе пациентов с 0-1 фактором риска рецидива и отсутствием результатов МБИ до операции, выполнением одноэтапного реЭП с

применением дополнительной краткосрочной локальной АБТ купирование инфекции было достигнуто в 96,3% случаев (26/27). Рецидив ППИ развился у одной пациентки с ревматоидным артритом, после выполнения резекционной артропластики инфекция была купирована.

В ретроспективной подгруппе 1Р-1 благоприятный исход после saniрующей операции с установкой АЦС был установлен в 91,3% (42/46) случаев ($p=0,184$). Однако после реимплантации эндопротеза еще у двух пациентов был диагностирован рецидив ППИ. И общая эффективность купирования ППИ у пациентов ретроспективной подгруппы составила 86,9% (40/46). У 5 из 6 пациентов с неблагоприятным исходом лечения купирование ППИ было достигнуто после переустановки АЦС, в одном случае пациент выбрал «жизнь со спейсером».

4.2.2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА ППИ

На дооперационном этапе обследования пациентов подгрупп 1П-2 и 1Р-2 было установлено, что не имели факторов риска соответственно 46,9% (15/32) и 26,7% (8/30) больных, один фактор был выявлен у 40,6% (13/32) и 33,3% (10/30) больных, два и более факторов – у 12,5% (4/32) и 40% (12/30) ($p>0,05$).

Встречаемость различных предикторов неблагоприятного исхода лечения в подгруппах имела существенные отличия (рис. 4.8)

Предшествующие операции реэндопротезирования и системные заболевания соединительной ткани чаще встречались у пациентов в подгруппе 1Р-2, нежели в 1П-2 ($p<0,05$). Свищевая форма ППИ была выявлена у большинства пациентов обеих подгрупп.

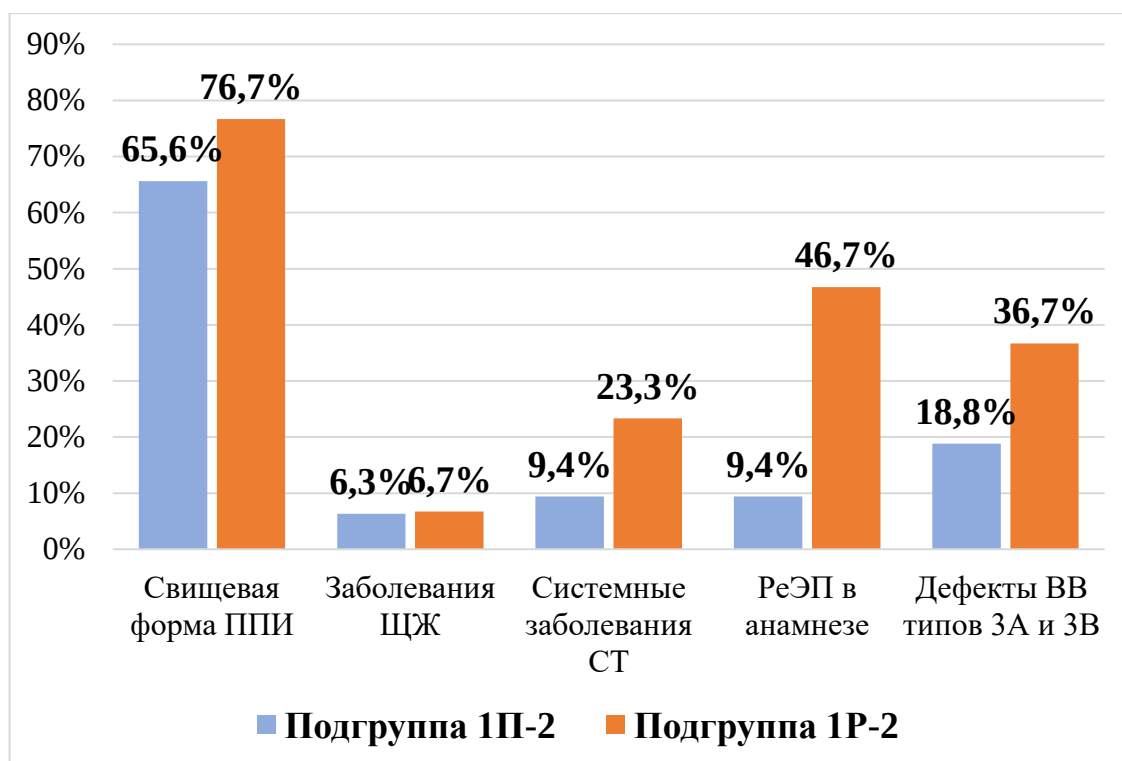


Рисунок 4.8. Частота встречаемости факторов риска и свищевой формы ППИ в подгруппах высокого риска рецидива

В ходе изучения анамнеза больных было установлено, что в обеих подгруппах в большинстве случаев индексной операции предшествовали санации очага ППИ, при этом доля таких пациентов была значимо больше в ретроспективной подгруппе и достигала 90,0% (27/30; $p=0,012$) (рис. 4.9). Однако частота встречаемости рецидивирующей формы ППИ была в 2,8 раза выше в проспективных наблюдениях и составила 28,1% (9/32; $p=0,073$).

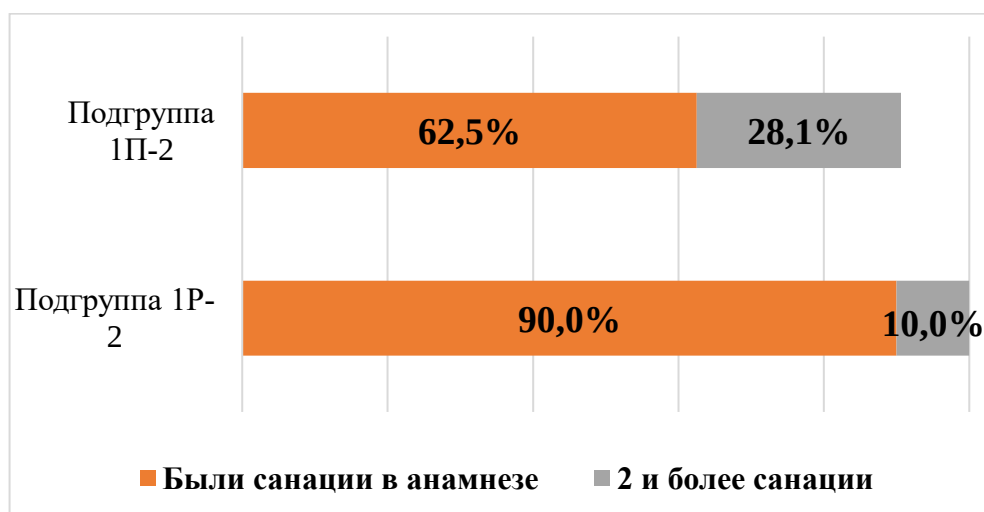


Рисунок 4.9. Предшествующие saniрующие и ревизионные вмешательства у пациентов изучаемых подгрупп

Видовой спектр возбудителей ППИ в исследуемых подгруппах был сопоставим (рис. 4.10). Ведущими патогенами были стафилококки, суммарная доля которых составила 58,2% и 45,5% ($p>0,05$) соответственно в подгруппах 1П-2 и 1Р-2. В проспективной подгруппе *S. aureus* и *S. epidermidis* изолировали с сопоставимой частотой, тогда как в ретроспективной *S. epidermidis* выделяли несколько реже. Доля MRSA была в 2,2 раза выше в подгруппе 1Р-2, нежели в подгруппе 1П-2 – 31,2% и 14,3% соответственно ($p>0,05$), в то время как MRSE были выделены в 84,6% наблюдений в подгруппе 1П-2 и только в 1 из 3 случаев в подгруппе 1Р-2. Кроме того, другие КНС изолировали в 4 раза чаще у пациентов проспективной подгруппы, чем ретроспективной – 9,1% и 2,3% соответственно ($p<0,05$).

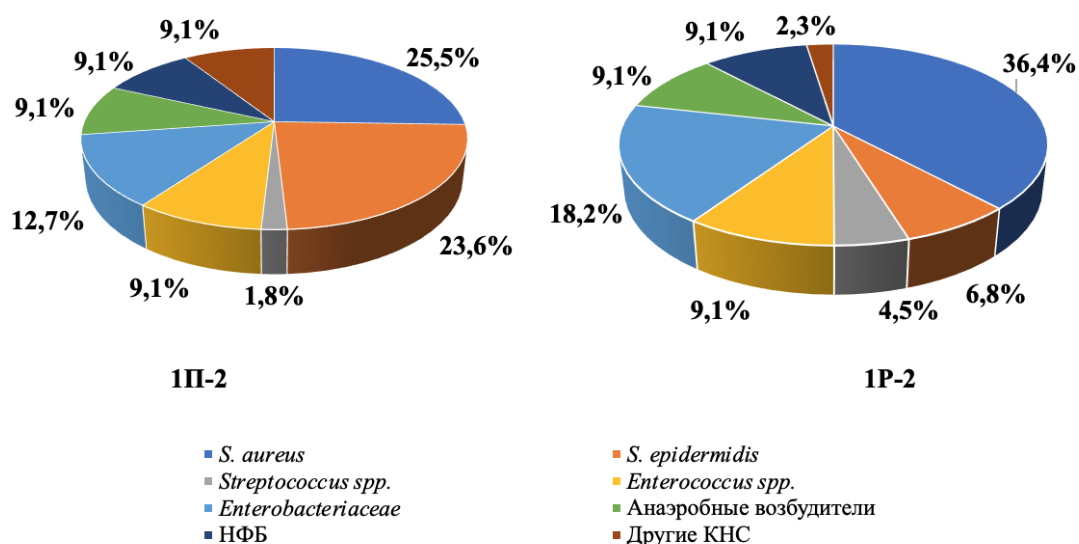


Рисунок 4.10. Видовой спектр возбудителей ППИ в изучаемых подгруппах высокого риска

В подгруппе 1П-2 по результатам МБИ биоматериалов, взятых в ходе saniрующего вмешательства, доли моно- и полимикробной инфекций были равны и составили по 46,9% (15/32) (табл. 4.5). При этом в подавляющем большинстве случаев (93,3%) мономикробная ППИ была вызвана Грам(+) бактериями, тогда как в составе микробных ассоциаций в 60% (9/15) наблюдений присутствовали Грам(-) патогены.

В подгруппе 1Р-2 у большинства пациентов были выделены штаммы одного возбудителя, преимущественно Грам(+). Частота встречаемости полибактериальной инфекции была несколько ниже, нежели в проспективной подгруппе – 33,3% (10/30), при этом в 7 из 10 (70,0%) случаев в составе МА присутствовали Грам(-) бактерии. Частота встречаемости КНИ не имела значимых отличий и составила в целом в анализируемой выборке около 5%.

Таблица 4.5

Характер этиологии ППИ у пациентов изучаемых подгрупп

Результаты МБИ	Подгруппа 1П-2		Подгруппа 1Р-2		<i>p-value</i>
	п	%	п	%	
КНИ	2	6,3	1	3,3	<i>p>0,05</i>
Мономикробная инфекция	15	46,9	19	63,3	
Грамм(+)	14	93,3	15	78,9	
Грамм(-)	1	6,7	4	21,1	
Полимикробная инфекция	15	46,9	10	33,3	
с участием Грамм(-)	9	60,0	7	70,0	
без участия Грамм(-)	6	40,0	3	30,0	

Структура возбудителей монобактериальной ППИ была сопоставима. В обеих подгруппах преобладали стафилококки (табл. 4.6). В единичных случаях из биоматериалов, взятых в ходе санирующего вмешательства, были выделены энтерококки и Грам(-) бактерии.

У пациентов с полибактериальной этиологией ППИ в подгруппах 1П-2 и 1Р-2 суммарные доли стафилококков составили соответственно 47,5% и 28,0% ($p=0,121$). Стрептококки и представители семейства *Enterobacteriaceae* несколько чаще были изолированы в подгруппе 1Р-2 (табл. 4.7).

Таблица 4.6

Спектр возбудителей монобактериальной ППИ в подгруппах высокого риска рецидива

Возбудители	Подгруппа 1П-2 n (%)	Подгруппа 1Р-2 n (%)	p-value
<i>S. aureus</i>	7 (46,7)	11 (57,9)	$p > 0,05$
<i>S. epidermidis</i>	5 (33,3)	2 (10,5)	
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (6,7)	1 (5,3)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	0 (0,0)	2 (10,5)	
Анаэробные возбудители	0 (0,0)	1 (5,3)	
НФБ (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i>)	1 (6,7)	2 (10,5)	
Другие КНС	1 (6,7)	0 (0,0)	

Таблица 4.7

Спектр возбудителей полибактериальной ППИ в подгруппах высокого риска рецидива

Возбудители	Подгруппа 1П-2 n (%)	Подгруппа 1Р-2 n (%)	p-value
<i>S. aureus</i>	7 (17,5)	5 (20,0)	$p > 0,05$
<i>S. epidermidis</i>	8 (20,0)	1 (4,0)	
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (2,5)	2 (8,0)	
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (10,0)	3 (12,0)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	7 (17,5)	6 (24,0)	
Анаэробные возбудители	5 (12,5)	3 (12,0)	
НФБ (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i>)	4 (10,0)	2 (8,0)	
Другие КНС	4 (10,0)	1 (4,0)	

Предварительные результаты дооперационных посевов были известны на момент санирующего вмешательства соответственно у 78,1% (25/32) и 56,7% (17/30) пациентов подгрупп 1П-2 и 1Р-2 ($p=0,072$). При этом назначение стартовой таргетной терапии потребовалась в 18,7% (6/32) и 36,7% (11/30) случаях соответственно ($p=0,115$). В остальных случаях выделенные возбудители входили в спектр действия препаратов эмпирической АБТ, но без учета их возможной резистентности. В подавляющем большинстве наблюдений в обеих подгруппах был назначен ванкомицин в комбинации с цефоперазоном/сульбактамом – 88,5% (23/26) и 78,9% (15/19), в остальных случаях – с левофлоксацином.

Стартовую терапию продолжали без изменений несколько чаще в подгруппе 1П-2 – у 43,4% пациентов, деэскалацию АБТ проводили в половине случаев в обеих подгруппах ($p>0,05$). Замена обоих препаратов по причине их неэффективности в 2,1 раза чаще требовалась в 1Р-2 (рис. 4.11).

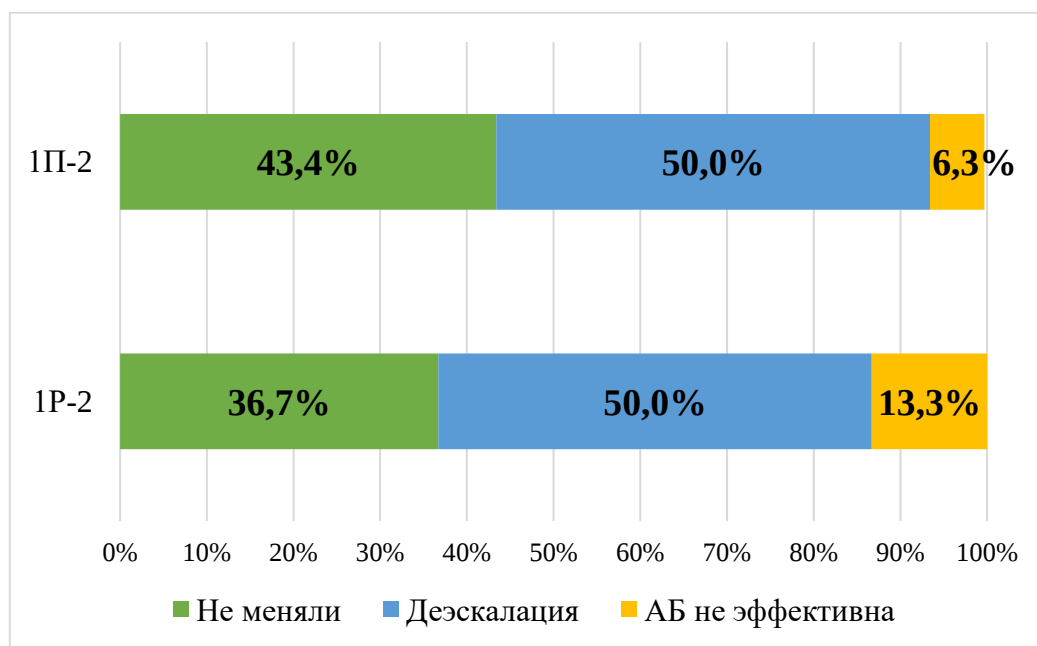


Рисунок 4.11. Коррекция АБТ в подгруппах низкого риска рецидива

Эффективность двухэтапного реЭП у пациентов с высоким риском рецидива ППИ и отсутствием окончательных результатов дооперационного МБИ составила в подгруппах 1П-2 и 1Р-2 соответственно 65,6% (21/32) и 73,3% (22/30) ($p=0,514$), во всех случаях рецидив инфекции развился после первого этапа. Реимплантация

ЭП пациентам с благоприятным исходом лечения была выполнена в 95,2% (20/21) и 100% (22/22) наблюдений соответственно ($p=0,304$).

В подгруппе 1П-2 у пациентов с рецидивом ППИ эрадикация инфекции была достигнута после повторного вмешательства в 10 из 11 случаев. В одном случае пациент выбрал «жизнь со спейсером». В подгруппе 1Р-2 у больных с неблагоприятным исходом в 4 случаях из 8 ППИ была успешно купирована после повторной операции, в двух случаях потребовались многократные санации инфекционного очага, еще два пациента продолжили жить с АЦС без повторных saniрующих вмешательств.

В группе 1П в одном случае интраоперационно было принято решение отказаться от имплантации металлоконструкции из-за недостаточного количества мягких тканей для надежного укрытия компонентов эндопротеза. Пациенту была выполнена резекционная артропластика (РА), после операции ППИ была купирована, признаков рецидива не было в ходе всего периода наблюдения.

Клинический пример применения двухэтапного реЭП в сочетании с локальной АБТ

Пациентка Т. госпитализирована в отделение №4 (гноной остеологии) для планового оперативного лечения по поводу хронической ППИ ТБС. В анамнезе в 2007 г. по поводу коксартроза 3 ст. выполнено ТЭП ТБС, в 2018 г. – ревизия с заменой модульных компонентов эндопротеза. В раннем послеоперационном периоде развилась глубокая инфекция области хирургического вмешательства, выполнялись санации в пределах мягких тканей без удаления компонентов ЭП. Со временем сформировался свищевой ход в области послеоперационного рубца.

В ходе предоперационного обследования были взяты тканевые биоптаты из глубины свищевого хода ($n=3$) в соответствии с запатентованной методикой (патент RU 2698175 C1). Через 3 дня был получен предварительный ответ о росте *S. aureus*. Лабораторно: СРБ – 27,6 мг/л; СОЭ – 27,6 мм/ч, лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л. По данным рентгенографии левого тазобедренного сустава в двух проекциях: дефект проксимальной трети левой бедренной кости: отсутствуют головка, шейка и большой вертел (рис. 4.12).

На основании данных анамнеза и комплексного обследования было принято решение о выполнении пациентке первого этапа двухэтапного резэндопротезирования и проведения в послеоперационном периоде краткосрочной локальной АБТ с применением разработанного полимерного геля.



Рисунок 4.12. Рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. в прямой (а) и боковой (б) проекциях

На 5-е сутки после поступления пациентка была прооперирована: выполнены иссечение свищевого хода, удаление компонентов эндопротеза, радикальная санация очага остеомиелита (сформированы дефекты вертлужной впадины типа 2А и бедренной кости типа 2 по W.G. Paprosky), стандартная обработка полости сустава растворами антисептиков, смена операционного белья и хирургического инструментария. На 120 г костного цемента DePuy (CMW 4G 40g) с гентамицином с добавлением 2 г ванкомицина был установлен артикулирующий спейсер с использованием бедренного компонента Stryker Exeter. Перед ушиванием раны был установлен двухканальный венозный катетер по вышеописанной методике для введения антимикробной композиции (с гентамицином) в течение первых трех суток послеоперационного периода. Системную внутривенную АБТ проводили с момента вмешательства: ванкомицин (1,0 г х 2 р/сут) и цефоперазон/сульбактам (4,0 г х 2 р/сут). На 4-е сутки после получения роста фенотипически идентичных изолятов *MRSA* из всех интраоперационно взятых биоматериалов (тканевые биоптаты, компоненты

эндопротеза); отменили цефоперазон/сульбактам и назначили сульфаметоксазол/триметоприм (0,96 г х 2 р/сут), который в комбинации с ванкомицином продолжали до выписки. На амбулаторный этап лечения пациентке была рекомендована этиотропная пероральная АБТ: сульфаметоксазол/триметоприм (0,96 г х 2 р/сут) и доксициклин (0,1 г х 2 р/сутки) в течение 60 дней. Период наблюдения составил 22 месяца, признаки рецидива ППИ выявлены не были.

Таким образом, в данном клиническом примере, несмотря на наличие у пациентки двух факторов риска рецидива (реЭП в анамнезе, рецидивирующей характер инфекции) и отсутствия окончательных результатов МБИ биоптатов свищевой стенки удалось купировать ППИ. Благоприятный исход, на наш взгляд, был обусловлен монобактериальным характером инфекции и высокой активностью в отношении выделенного патогена средств для системной и локальной терапии.

4.3. РЕЗЮМЕ

Разработанная антимикробная композиция для краткосрочной локальной АБТ *in vitro* характеризовалась активностью в отношении широкого спектра патогенов, включая полирезистентные штаммы. В ходе её применения у пациентов группы 1П нежелательные реакции отсутствовали.

Эффективность купирования ППИ в группах 1Р и 1П с отсутствием результатов дооперационных МБИ составила 77,8% и 80,0% при сроках наблюдения 36 месяцев (МКИ=30-43 мес.) и 22 (МКИ=20-29 мес.) соответственно ($p=0,839$). Ранее выявленная тенденция к снижению эффективности купирования ППИ при увеличении числа факторов риска была прослежена в проспективной группе: у больных без предикторов неблагоприятного исхода эрадикация инфекции была достигнута в 87,9% наблюдений, у больных с одним фактором риска – в 78,3%, с двумя и более факторами – только в 1 случае из 4 ($p<0,05$).

Применение дифференцированного подхода к выбору тактики хирургического лечения позволило выполнить одноэтапное реЭП у 45% пациентов проспективной группы (подгруппа 1П-1). Предположение о низком риске рецидива

инфекции в данной подгруппе оказалось верным: в 96,3% случаев в подгруппе 1П-1 исходы лечения были благоприятными. Высокая эффективность данного вмешательства была достигнута несмотря на отсутствие окончательных данных об этиологии ППИ и отсутствие роста возбудителя в ряде случаев, наличие свищевого хода у 40,7% больных и фактора риска у трети пациентов (33,3%). В ходе сравнительного анализа было установлено, что в подгруппе 1Р-1 эффективность двухэтапного реЭП у больных аналогичного клинического профиля с низким риском рецидива была несколько ниже и составила 86,7% (40/46) при сроке наблюдения 35 мес. (30-44 мес.) ($p=0,184$).

Выполнение двухэтапного реЭП у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода лечения позволило купировать ППИ в подгруппах 1П-2 и 1Р-2 соответственно в 65,6% (21/32) и 73,3% (22/30) наблюдений ($p=0,514$). Доля пациентов, которым была выполнена реимплантация ЭП, была высокой в обоих случаях и составила 95,2% (20/21) и 100% (22/22) соответственно ($p=0,304$). В ходе изучения анамнеза пациентов в подгруппах было выявлено, что частота встречаемости рецидивирующей формы ППИ была в 2,8 раза выше в проспективной подгруппе 1П-2 ($p=0,073$), при этом в подгруппе 1Р-2 в анамнезе у 90% пациентов были перенесенные saniрующие операции и у 46,7% – реэндопротезирование ($p=0,001$).

По результатам МБИ интраоперационно взятых биоматериалов видовая структура возбудителей ППИ была сопоставима в группах. В целом в проспективной группе доля КНИ составила 10,0%. При этом в подгруппе 1П-1 превалировала мономикробная этиология инфекции (66,7%) в подавляющей доле случаев с участием стафилококков, тогда как в подгруппе 1П-2 в почти половине случаев ППИ имела полимикробную этиологию, что, по-видимому, обусловлено значительной долей пациентов с рецидивирующей формой инфекции. В подгруппах высокого риска рецидива чаще изолировали МА с участием с Грам(-) возбудителей, уровень эрадикации ППИ в таких случаях был крайне низким. Это может быть связано с тем, что большинство Грам(-) бактерий характеризуется высокой устойчивостью к антибиотикам, и отсутствие окончательных результатов

МБИ с антибиотикограммой приводит к неэффективности стартовой системной АБТ, которая направлена на подавление бактерий, в том числе в составе биопленок, попадающих в кровоток во время операции и раннем послеоперационном периоде. Таким образом, даже при реализации эффекта локальной АБТ и лучшем проникновении антибиотиков из системного кровотока в очаг ППИ, терапия будет характеризоваться низкой эффективностью. Резекционная артропластика в проспективной группе 1П была выполнена в 1 случае (1,7%), инфекция была купирована.

Значительная доля Грам(-) патогенов в составе МА у пациентов в подгруппах высокого риска рецидива могла оказать негативное влияние на результаты комплексного лечения пациентов с хронической, особенно рецидивирующей ППИ. В ходе анализа было установлено, что в подгруппе 1П-2 доля больных, у которых были изолированы МА с участием Грам(-) возбудителей, была в 7,6 раза выше, нежели в подгруппе 1П-1 (ОШ 10,174; 95% ДИ 1,196-85,546; $p=0,015$), а в подгруппе 1Р-2 – в 2,7 раза выше, чем в подгруппе 1Р-1 (ОШ 0,313; 95% ДИ 0,083-1,183; $p=0,100$). Эти отличия позволяют предположить, что при выявлении у пациента в ходе дооперационного обследования высокого риска рецидива ППИ вероятность выделения у него МА с Грам(-) патогенами в составе существенно возрастает.

Приведенные результаты исследования и клинические примеры демонстрируют необходимость получения окончательных результатов дооперационных МБИ у пациентов с рецидивирующим течением ППИ, многократными безуспешными санирующими операциями и большими дефектами костей и мягких тканей.

Успешная клиническая апробация дифференцированного подхода, описанная выше, определяет необходимость клинико-экономического анализа эффективности разработанных рекомендаций, что будет выполнено далее.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫБОРУ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У ПРОФИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Для выполнения пятой задачи диссертационного исследования была выполнена комплексная оценка полученных ранее результатов и проведен клиничко-экономический анализ затратной эффективности различных видов хирургических вмешательств в зависимости от риска рецидива у пациентов с неустановленной на дооперационном этапе этиологии ППИ с помощью метода СЕА (cost-effectiveness analysis; анализ эффективности затрат или метод затратной эффективности). Расчет коэффициентов СЕА проводили по ранее описанной формуле (глава 2, п. 2.3.4).

На первом этапе была изучена затратная эффективность лечения пациентов с низким риском развития рецидива ППИ (0-1 факторов риска) с применением одно- или двухэтапной методики лечения в подгруппах 1П-1 (n=27) и 1Р-1 (n=36) соответственно. Следующим этапом аналогичный анализ выполнили для пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода лечения (≥ 2 факторов риска) подгрупп 1П-2 (n=32) и 1Р-2 (n=30), которым выполняли двухэтапное реЭП, а также подгруппы 1Р-3 (n=5), пациентам которой выполняли резекционную артропластику (n=5). При анализе эффективности затрат для данных методик учитывали долю больных, которым установку постоянного эндопротеза не выполняли в течение периода наблюдения.

На основе полученных результатов изучения клиничко-экономических показателей были сформулированы рекомендации и алгоритм по выбору рациональной тактики ведения профильных больных, который определяет необходимость ожидания окончательных результатов дооперационных МБИ, тип метода хирургического лечения, особенности системной и локальной антимикробной терапии.

5.1. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕЧЕНИЯ ПРОФИЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

При расчете СЕА использовали актуальный (на 2026 год) объем государственного финансирования для конкретного вмешательства на один случай заболевания. Для одноэтапного реЭП данный показатель составил 384 548 рублей, для двухэтапного – 495 542 рублей каждый этап (всего 991 084 руб.), для резекционной артропластики – 260 389 руб.

В ряде наблюдений в про- и ретроспективной подгруппах имплантацию постоянного эндопротеза после купирования ППИ не выполняли, в результате чего общая стоимость лечения у данных больных была ниже. В этой связи формула для расчета СЕА была модифицирована, исходя из доли пациентов, которым был выполнен второй этап. Для одноэтапной методики и резекционной артропластики формула была использована без изменений.

Прямые затраты (DC) при двухэтапном лечении рассчитывали следующим образом:

$$DC_{2-эт} = \frac{((n_{2\text{этап}} \times 991\,084 \text{ руб.}) + (n_{1\text{этап}} \times 495\,542 \text{ руб.}))}{(n_{2\text{этап}} + n_{1\text{этап}})} \quad (5.1.),$$

Где:

$n_{2\text{этап}}$ – число пациентов, которым были выполнены оба этапа лечения;

$n_{1\text{этап}}$ – число пациентов, которым второй этап не выполняли.

5.1.1. ЗАТРАТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА ППИ

В сравнительный анализ «затраты – эффективность» были включены все 27 пациентов подгруппы 1П-1, которым выполняли одноэтапное реЭП в сочетании с локальной краткосрочной АБ-терапией, и 46 больных подгруппы 1Р-1, которым выполняли двухэтапное реЭП (табл. 5.1). Во всех включенных наблюдениях факторы риска рецидива или отсутствовали, или фактор был единственным. В 89,1% (41/46) случаев в течение срока наблюдения в подгруппе 1Р-1 после

успешной эрадикации инфекции на 2-м этапе лечения был имплантирован постоянный протез. Уровень купирования ППИ в подгруппах был сопоставим и составил соответственно 96,3% (26/27) и 86,7% (40/46) ($p>0,05$). Однако расчет коэффициентов СЕА показал преимущество одноэтапной методики в сочетании с локальной краткосрочной АБТ (3993,3 руб.), которая имела в 2,5 раза большую затратную эффективность, нежели двухэтапное реЭП (10080,5 руб.) у пациентов без или с одним фактором риска.

Таблица 5.1

Данные расчетов «затраты – эффективность» одно- и двухэтапного методов лечения ППИ у пациентов с низким риском рецидива

Подгруппа	Затраты (DC), руб.	Эффективность лечения (Ef), %	Коэффициент СЕА, руб.
1П-1, n=27	384 548	96,3	3993,3
1Р-1, n=46	933 271	86,7	10809,9

Клинический пример применения одноэтапного реЭП в сочетании с локальной АБТ

Пациентка Т. была госпитализирована в отделение №4 (гнойной остеологии) для планового оперативного лечения по поводу хронической ППИ ТБС. Со слов пациентки и согласно медицинской документации, в 2011 г. было выполнено ТЭП левого ТБС по поводу коксартроза 3 ст. В 2017 г. появились боли и ограничение движений в области левого ТБС. В 2022 г. в области послеоперационного рубца открылся свищевой ход с умеренным гнойным отделяемым. Пациентка была обследована по месту жительства, проводилось консервативное лечение (противовоспалительная терапия), свищевой ход закрылся. Санирующие вмешательства по поводу ППИ до индексной операции не выполнялись.

В ходе предоперационного обследования пациентке была выполнена диагностическая пункция пораженного сустава, в течение 14 суток рост возбудителей получен не был. Лабораторно: СРБ – 22,0 мг/л, СОЭ – 30 мм/ч, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л. По данным рентгенографии тазобедренного сустава в двух проекциях (нестабильный ТЭП, зона резорбции вокруг вертлужного компонента до

3 мм, участки разряжения вокруг цементной мантии бедренного компонента до 6 мм) (рис. 5.1). Факторы риска рецидива у пациентки выявлены не были.



Рисунок 5.1. Рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациентки Т. в прямой (а) и боковой (б) проекциях

На основании данных анамнеза и комплексного обследования было принято решение о выполнении пациентке одноэтапного резэндопротезирования и проведения в послеоперационном периоде краткосрочной локальной АБТ (патент РФ RU 2822155 C1). На 15-е сутки после поступления пациентка была прооперирована: выполнено удаление компонентов эндопротеза, радикальная санация очага остеомиелита (сформированы дефекты вертлужной впадины типа 2В и бедренной кости типа 1 по W.G. Paprosky), после стандартной обработки полости сустава растворами антисептиков, смены операционного белья и хирургического инструментария имплантирован вертлужный компонент (Zimmer Trilogy Cup Multihole), фиксированный тремя винтами (Smith and Nephew Screw R3), и бедренный компонент (Stryker Exeter Stem Long). В ходе операции были использованы 2 порции костного цемента с гентамицином (DePuy CMW 4G 40g). Перед ушиванием раны был установлен двухканальный венозный катетер по вышеописанной методике для введения антимикробной композиции (с амикацином) в течение первых трех суток после операции. Системную

внутривенную АБТ проводили с момента вмешательства в течение 6 дней: ванкомицин 1,0 г х 2 р/сут; цефоперазон/сульбактам 4,0 г х 2 р/сут). Согласно результатам МБИ, интраоперационно взятых биоматериалов (синовиальная жидкость, тканевые биоптаты, компоненты эндопротеза) был получен рост фенотипически идентичных изолятов *S.agalacticae*. На амбулаторный этап лечения пациентке была рекомендована пероральная антибактериальная терапия доксициклином (0,1 г х 2/р в стуки) и амоксициллином/клавулановой кислотой (1 г х 2 р/сутки) в течение 60 дней. Период наблюдения составил 36 месяцев, признаки рецидива ППИ выявлены не были. Несмотря на отсутствие предшествующих saniрующих операций, а также факторов риска рецидива, в данном случае вероятность неблагоприятного исхода лечения была высокой из-за выделения из-за этиологии инфекции, обусловленной штаммом *Streptococcus spp.* Однако, по-видимому, сохраненный локальный статус, отсутствие рецидивов ППИ в анамнезе, попадание возбудителя в спектр препаратов для системной АБТ и проведение в области очага инфекции краткосрочной локальной АБТ, активной в отношении трудных для эрадикации возбудителей, включая *Streptococcus spp.*, позволило добиться стойкого купирования инфекции.

5.1.2. Затратная эффективность лечения пациентов про- и ретроспективной групп с высоким риском рецидива ППИ

Затратную эффективность двухэтапной методики лечения оценивали в подгруппах высокого риска рецидива 1П-2 (n=32) и 1Р-2 (n=30). Пациенты группы 1Р, которым выполняли резекционную артропластику, были выделены в подгруппу 1Р-3 (n=5), которая также была включена в сравнительный анализ. Эффективность купирования ППИ составила 65,6% (21/32) и 73,3% (22/30) соответственно, при выполнении резекционной артропластики у 3 из 5 (60,0%) больных исход лечения был благоприятным (рис. 5.2).

В подгруппах 1П-2 и 1Р-2 показатель реимплантации ЭП после успешного первого этапа был очень высоким и составил 95,2% (20/21) и 100% (22/22)

наблюдений соответственно ($p=0,304$). В подгруппе 1Р-3 пациентам не выполняли резэндопротезирование в клинике НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена.

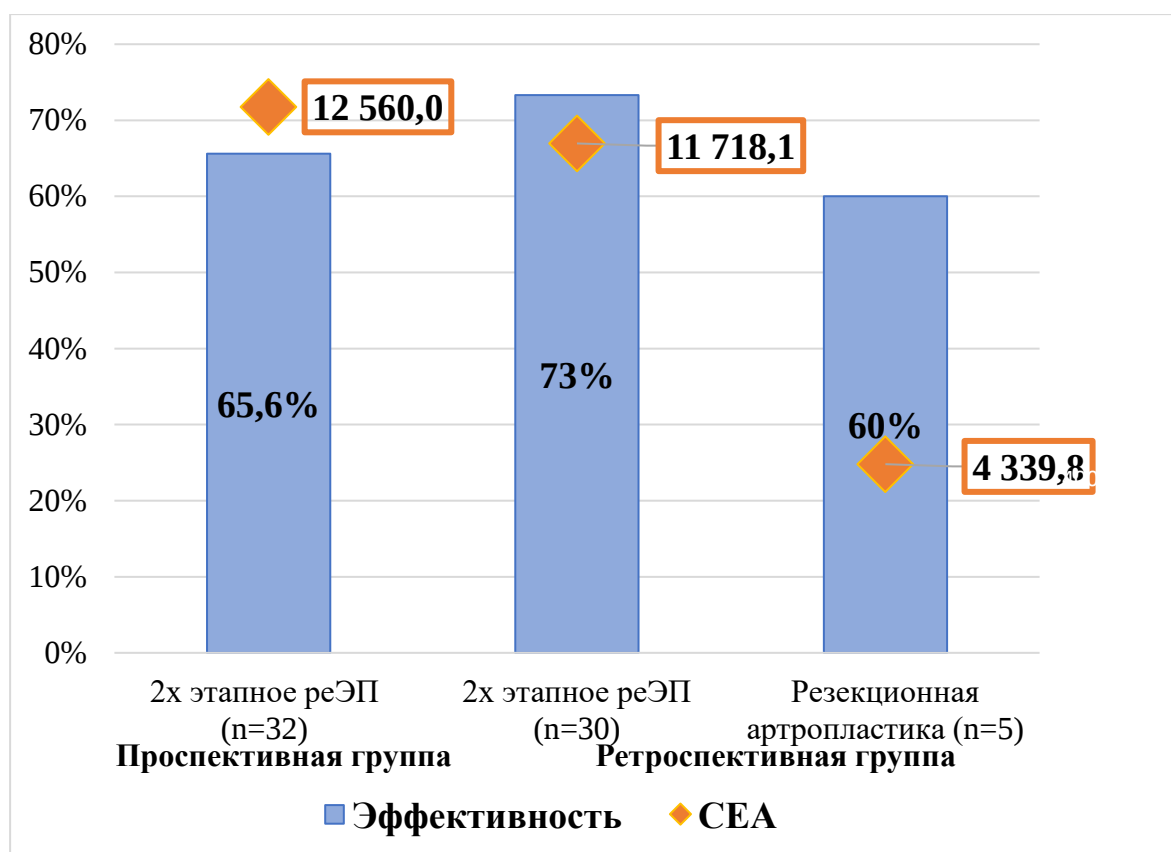


Рисунок 5.2. Эффективность применения различных хирургических вмешательств у пациентов изучаемых подгрупп с высоким риском рецидива и неустановленной этиологией ППИ

Полученные значения коэффициента СЕА демонстрируют низкую эффективность затрат на двухэтапную методику лечения пациентов с множественными факторами риска, которая при отсутствии результатов МБИ у пациентов проспективной группы составила 12560,0 руб., ретроспективной – 11718,1 руб. на единицу эффективности. В то же время, за счет отсутствия случаев выполнения второго этапа после резекционной артропластики, данный метод лечения продемонстрировал большую клинико-экономическую эффективность – коэффициент СЕА для него составил 4339,8 руб. и был в среднем в 2,8 раза ниже, чем для двухэтапного реЭП.

Несмотря на малое число наблюдений в проспективной группе, можно сделать вывод, что сочетание у больных ряда негативных факторов, – значимо большей частоты встречаемости рецидивирующего течения ППИ и отсутствия

данных о антибиотикочувствительности патогенов, – определило низкие результаты применения двухэтапной методики, несмотря на проведенную краткосрочную локальную АБТ. Проведенный клинико-экономический анализ свидетельствует о наибольшей эффективности затрат на лечение пациентов с множественными факторами риска рецидива ППИ при применении резекционной артропластики: в трех из пяти случаев применения резекционной артропластики инфекция была купирована, несмотря на наличие saniрующих операций в анамнезе пациентов, отсутствие данных о возбудителе и его профиле антибиотикочувствительности на момент операции.

Необходимо отметить, что у пациентов с полученными на момент операции результатами МБИ при выполнении резекционной артропластики во всех 6 случаях исход лечения был благоприятным, при этом в двух наблюдениях был выявлен один фактор риска рецидива, в остальных 4 случаях их было два и более. У одного пациента был выделен один штамм Грам(-) возбудителя, еще у одного – МА с участием Грам (-), что значительно ухудшало прогнозируемый исход лечебного процесса. Полученные данные указывают на необходимость ожидания окончательных результатов посевов у больных с высоким риском рецидива ППИ.

Клинический пример двухэтапного метода лечения ППИ у пациента с множественными факторами риска рецидива в сочетании с краткосрочной локальной АБТ

Пациент Ю. был госпитализирован в отделение №4 (гнойной остеологии) для планового оперативного лечения по поводу хронической ППИ ТБС. Со слов пациента и согласно медицинской документации, в 2019 г. по поводу АНГБК было выполнено ТЭП левого ТБС. Ранний послеоперационный период без особенностей. В январе и июне 2023 г. проводили вскрытие абсцессов левого бедра, в июле того же года были удалены компоненты ЭП. Со временем сформировался свищевой ход в области послеоперационного рубца.

В ходе предоперационного обследования были взяты тканевые биоптаты из глубины свищевого хода (n=3) в соответствии с запатентованной методикой

(патент RU 2698175 C1). Через 2 дня был получен предварительный ответ о росте МА: *K. pneumoniae* ESBL (+), *P.aeruginosa*. Лабораторно: СРБ – 27,6 мг/л, СОЭ – 145,2 мм/ч, лейкоциты – $6,8 \times 10^9/\text{л}$. По данным рентгенографии левого тазобедренного сустава в двух проекциях: дефект проксимальной трети левой бедренной кости: отсутствуют головка, шейка и большой вертел (рис. 5.3).

У пациента были множественные санирующие вмешательства в анамнезе, предварительно были получены данные от роста МА с участием Грам(-) возбудителей, что изначально ассоциировано с высоким риском неблагоприятного исхода лечения.



Рисунок 5.3. Рентгенограммы левого тазобедренного сустава пациента Ю. в прямой (а) и боковой (б) проекциях

На основании данных анамнеза и комплексного обследования было принято решение о выполнении пациенту первого этапа двухэтапного реэндопротезирования и проведении в послеоперационном периоде локальной АБТ с применением разработанного полимерного геля. На третьи сутки после поступления пациент был прооперирован: выполнено иссечение свищевого хода, удаление компонентов эндопротеза, радикальная санация очага остеомиелита (сформированы дефекты вертлужной впадины типа 2А и бедренной кости типа 1 по W.G. Paprosky), стандартная обработка полости сустава растворами антисептиков, смена операционного белья и хирургического инструментария, на 80 г костного цемента DePuy (CMW 4G 40g) с гентамицином с добавлением 4 г

ванкомицина и 2 г меронема был установлен артикулирующий спейсер с использованием бедренного компонента Stryker Exeter. Перед ушиванием раны был установлен двухканальный венозный катетер по вышеописанной методике для введения антимикробной композиции (с гентамицином) в течение первых трех суток послеоперационного периода. Системную внутривенную АБТ проводили с момента вмешательства в течение 11 суток: меронем (2,0 г х 3 р/сут) и амикацин (1,0 г х 1 р/сут). На 10-е сутки был получен окончательный результат дооперационного МБИ о выделении из биоптатов стеной свища не только Грам(-) бактерий, но и MRSE. Согласно полученным в эти же сроки результатам МБИ интраоперационно взятых биоматериалов (тканевые биоптаты, компоненты эндопротеза), во всех образцах был выявлен рост МА такого же состава: *K. pneumoniae* ESBL (+), *P.aeruginosa*, MRSE. В связи с полученными данными выполнена частичная коррекция АБТ: отмена амикацина и назначение ванкомицин (1,0 г х 2 р/сут). Тогда же у пациента произошел вывих головки эндопротеза, выполнено закрытое вправление. Постепенно у пациента нарастали признаки рецидива ППИ: СРБ до 145,2 мг/л, СОЭ – до 85 мм/ч., появилось серозно-гнойное отделяемое из послеоперационной раны. На 25-е сутки была выполнена радикальная санация очага остеомиелита, стандартная обработка полости сустава растворами антисептиков. Из синовиальной жидкости, взятой в ходе операции, был получен рост *Candidozyma auris*. В послеоперационном периоде повторно нарастала отрицательная динамика лабораторных показателей, присутствовали локальные признаки рецидива инфекции. Спустя 27 суток после повторного вмешательства была выполнена РА в сочетании с транспозицией осевого мышечного лоскута *m. vastus lateralis* (НМП), из посевов интраоперационно взятых биоматериалов рост возбудителя получен не был. Однако в раннем послеоперационном периоде сформировался свищ с отделяемым, по результатам МБИ был получен рост экстремально резистентного штамма *A. baumannii*. До выписки из стационара была назначена терапия полимиксином В (0,1 г 2 р/сут), диоксидином (0,3 г 2 р/сут), итраконазолом (0,1 г х 2 р/сут).

На амбулаторный этап лечения пациенту была рекомендована пероральная этиотропная терапия сульфаметоксазолом/триметопримом (0,8+0,16 г х 2/р в сутки) и итраконазолом (0,1 г х 2 р/сутки) в течение 60 дней. Период наблюдения составил 28 месяцев, признаки рецидива ППИ выявлены не были.

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует отсутствие эффекта не только от краткосрочной локальной АБТ, но и от установки антимикробного спейсера, импрегнированного комбинацией антимикробных препаратов с высокой активностью в отношении выделенных из материала пациента штаммов бактерий. Это могло быть связано, как с отсутствием стартовой системной терапии, активной в отношении MRSE, так и участием в этиологии ППИ грибов *Candidozyma auris*, выделенных после повторной ревизионной операции. Полученный негативный результат свидетельствует о необходимости получения окончательных результатов МБИ у пациентов с рецидивирующим характером ППИ и безуспешными saniрующими операциями в анамнезе и своевременном выборе рациональной хирургической тактики.

5.2. РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРОФИЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

На основании данных, полученных в ходе исследования и изложенных в главах 3, 4, 5, были разработаны рекомендации по тактике ведения пациентов с хронической ППИ ТБС неустановленной до операции этиологии (рис. 5.4).

При поступлении любого пациента с хронической ППИ рекомендуется выполнить взятие биоматериалов для МБИ: аспират из полости сустава или тканевые биоптаты из глубины свищевого хода при его наличии. В ходе комплексного обследования пациентов необходимо оценить наличие прогностически значимых факторов риска рецидива: наличие системных заболеваний соединительной ткани и заболеваний щитовидной железы, массивных дефектов вертлужной впадины (типа 3А и 3В по W. G. Paprosky), гнойных затеков в мягкие ткани. Особое внимание следует уделить анамнезу заболевания: предшествующим ревизионным и saniрующим вмешательствам, результатам

ранее выполненных МБИ при их наличии. При указаниях на рецидивирующий характер инфекционного процесса необходимо уточнить общее число ранее перенесенных санаций.

Пациентов с впервые выявленной хронической ППИ неустановленной на момент операции этиологии без или с одним предиктором неблагоприятного исхода лечения предлагается рассматривать как группу низкого риска рецидива. Данной категории пациентов возможно выполнение одноэтапного реЭП при назначении стартовой системной эмпирической АБТ. В случае наличия фактора риска и/или свищевого хода целесообразно проведение краткосрочной локальной АБТ. С учетом того, что истинный объем инфекционного поражения мягких тканей не всегда возможно оценить в ходе обследования, при интраоперационном выявлении гнойных затеков в полость малого таза или сосудисто-нервных пучков может быть сделан выбор в пользу установки АЦС.

Пациентов с неустановленной этиологией впервые выявленной хронической ППИ с двумя и более факторами риска, а также с рецидивирующим течением инфекции вне зависимости от наличия факторов риска следует рассматривать как группу высокого риска рецидива. Операциями выбора у данных больных являются двухэтапное реЭП или резекционная артропластика без или в сочетании с НМП. При наличии у пациента многократных saniрующих операций в анамнезе и множественных факторов риска рекомендовано рассмотреть выполнение резекционной артропластики в сочетании с локальной краткосрочной АБТ.

Вследствие более высокой вероятности выделения МА с участием Грам(-) бактерий у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода и наличием результатов МБИ дооперационно взятых биоматериалов необходимо скорректировать стартовую системную АБТ.

В связи с тем, что переустановка антимикробного спейсера ассоциирована с крайне высоким риском рецидива, данное вмешательство не должно рассматриваться рутинно как операция выбора у пациентов с рецидивирующим характером ППИ. При неэффективности первого этапа двухэтапного реЭП, особенно у пациентов с факторами риска неблагоприятного исхода, следует

рассмотреть переход к резекционной артропластике в сочетании с НМП, а при невозможности выполнить транспозицию *m. vastus lateralis*, рекомендовано проведение локальной краткосрочной АБТ.

5.3. РЕЗЮМЕ

Проведенный клинико-экономический анализ применения различных хирургических методик у пациентов с неустановленной на дооперационном этапе этиологией ППИ в зависимости от количества у них факторов риска рецидива подтвердил ранее обозначенные тенденции в лечении профильных больных. Для расчета затратной эффективности (СЕА) одноэтапного реЭП была использована стандартная формула. Для двухэтапного реЭП и резекционной артропластики формула была модифицирована исходя из разницы стоимости лечения больных в зависимости от выполнения второго «чистого» этапа. В ходе анализа учитывали только прямые затраты, под которыми понимали объем государственного финансирования для конкретного вмешательства.

В наблюдениях с низким риском рецидива ППИ одноэтапная методика в сочетании с локальной краткосрочной АБТ продемонстрировала большую эффективность затрат, чем двухэтапное реЭП: полученные коэффициенты СЕА составили соответственно 3993,3 руб. и 10809,9 руб.

Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения двухэтапного реЭП у пациентов с высоким риском рецидива продемонстрировала высокий уровень затрат на единицу эффективности при выполнении данного вмешательства у больных про- и ретроспективной подгрупп (коэффициенты СЕА 12560,0 руб. и 11718,1 руб. соответственно). Сочетание значимо большей частоты встречаемости ППИ рецидивирующего характера и отсутствия результатов дооперационных МБИ не позволило достигнуть эрадикации инфекции у 34,4% больных проспективной подгруппы, несмотря на проведение краткосрочной локальной АБТ. При выполнении резекционной артропластики у пациентов с неустановленной этиологией инфекции и высоким риском рецидива ППИ была купирована в трех из пяти наблюдений. Низкий уровень затрат на единицу

эффективности при выполнении данной операции (коэффициент СЕА 4339,8 руб.) объясняется, прежде всего, малым числом больным и отсутствием среди них случаев реэндопротезирования, тогда как после успешной установки спейсера у большинства пациентов следовал этап реимплантации эндопротеза ($p=0,040$). Кроме того, было установлено, что при выполнении резекционной артропластики пациентам с полученными результатами МБИ на момент операции во всех случаях (6/6) исход лечения был благоприятным.

Полученные данные были учтены при разработке рекомендаций по рациональному выбору тактики ведения пациентов с хронической ППИ ТБС, которые учитывают анамнез заболевания, сопутствующую патологию, наличие факторов риска неблагоприятного исхода. На основании совокупности результатов исследования был предложен дифференцированный подход к определению низкого или высокого риска рецидива и выбору типа санирующего вмешательства у профильных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное диссертационное исследование посвящено разработке тактики ведения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава неустановленной на момент операции этиологии.

Актуальность темы исследования обусловлена значительной долей неблагоприятных исходов при лечении пациентов с хронической ППИ. По сей день уровень рецидивирования при выполнении двухэтапного реЭП остается на уровне 10–29% [5, 6]. Ограниченное рядом противопоказаний применение одноэтапного реЭП обуславливает более низкий уровень неудач после данного вмешательства – 3,2–13,4% [7, 8]. Исход лечебного процесса определяют многочисленные пациент-зависимые и пациент-независимые факторы, среди которых существенное значение имеет этиология инфекционного процесса [11]. Крайне низкий процент купирования ППИ характерен для полимикробной инфекции, доля которой варьирует от 15% до 25% [20, 22]. Кроме того, в среднем в 5–10% наблюдений имеет место феномен культура-негативной (culture-negative) ППИ [22], когда установить вид возбудителя не удастся в ходе всего лечебного процесса. Дополнительные сложности вызывают особенности патогенеза имплантат-ассоциированной инфекции, зачастую не позволяющие установить истинных возбудителей ППИ до операции на основании МБИ аспиратов [29]. Указанные факторы в совокупности предопределяют невозможность назначения этиотропной АБТ на момент выполнения операции.

Для решения перечисленных вопросов и была определена цель нашего исследования: сформулировать рекомендации по тактике ведения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава неустановленной на дооперационном этапе этиологии на основании изучения эффективности санирующего этапа лечения и выявления факторов риска неблагоприятных исходов.

Для решения первой задачи диссертационного исследования был выполнен анализ научной литературы, в ходе которого была изучена тактика и

эффективность лечения различных этиологических форм хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава. По результатам систематического обзора 26 ретроспективных исследований, включающих 7713 случаев ППИ и посвященных существующим подходам к определению и лечению больных с культура-негативной ППИ, установлено отсутствие в профессиональном сообществе единства взглядов на определение изучаемого феномена, что оказывает существенное влияние на долю КНИ в профильных публикациях. Обобщение опыта применения различных методов хирургического лечения у пациентов с КНИ не позволило сделать вывод об очевидной разнице в эффективности купирования инфекции в зависимости от подхода к определению культура-негативной ППИ. При этом опубликованные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности одно- и двухэтапного реЭП у данной категории пациентов – 88,5% и 83,9% соответственно ($p>0,05$).

Для решения второй задачи была сформирована ретроспективная выборка пациентов, включающая 160 пациентов с хронической ППИ ТБС, пролеченных в период с 2021 по 2022 г. с применением различных хирургических методик. На момент санитизирующего вмешательства у 55,0% (88/160) пациентов ретроспективной выборки (группа 1Р) окончательные результаты МБИ не были получены, из них в 27,3% (24/88) наблюдений рост возбудителя отсутствовал, в остальных случаях были только предварительные результаты. По результатам посевов забранных во время операции биоматериалов в группе 1Р только в 5,7% (5/88) случаев была диагностирована КНИ, что подтверждает полученные в ходе решения первой задачи данные о влиянии подхода к определению КНИ на частоту её выявления. В то же время в группе 2Р (72/160) только в 55,6% (6/72) полученные на момент операции результаты МБИ соответствовали полученным после вмешательства. Установленные различия предопределяли в ряде случаев неэффективность стартовой АБТ и, как следствие, развитие рецидива ППИ.

Эффективность различных типов хирургических операций в ретроспективной выборке значительно различалась ($p=0,003$). Выполненное подавляющему большинству пациентов (86,3%, 138/160) двухэтапное реЭП

позволило купировать ППИ в 75,4% наблюдений. Остальные типы операций применяли гораздо реже. В 7,5% (12/160) случаев была выполнена резекционная артропластика без или в сочетании с несвободной пересадкой (транспозицией) осевого мышечного лоскута *m. vastus lateralis* (НМП) с эффективностью 83,3% (10/12). Исходы лечения с применением одноэтапного реЭП были благоприятными во всех трех случаях (1,9%). Переустановка спейсера сопровождалась развитием рецидива инфекции в 6 случаях из 7 и в сравнении с остальными типами операций в 16 раз увеличивала риск рецидива инфекции (ОШ 19,5; 95% ДИ: 2,3–167,4; $p=0,001$).

В ходе решения третьей задачи у пациентов с неустановленной в дооперационном периоде этиологией инфекции были выявлены факторы, которые статистически значимо ($p<0,05$) увеличивали риск рецидива ППИ: операции резэндопротезирования в анамнезе, дефекты вертлужной впадины типов 3А и 3В по W.G. Paprosky, гнойные затеки в мягкие ткани. Клиническая значимость ($p>0,05$) была доказана для системных заболеваний соединительной ткани, заболеваний щитовидной железы, рецидивирующего характера ППИ. Кроме того, было продемонстрировано кратное возрастание доли рецидивов при увеличении количества предикторов неблагоприятного исхода: от 3,4% в наблюдениях без факторов риска до 50,0% при наличии двух и более факторов ($p<0,001$). Полученные результаты легли в основу дифференцированного подхода к определению низкого риска рецидива у пациентов с впервые выявленной ППИ, без или с одним негативным фактором, и высокого – в остальных случаях.

В ходе решения четвертой задачи была разработана антимикробная композиция для краткосрочной локальной АБТ (патент РФ на изобретение RU 2822155 С1), активная в отношении широкого спектра патогенов, включая полирезистентные штаммы Грам(+) и Грам(-) возбудителей. Для оценки предложенного по результатам решения третьей задачи дифференцированного подхода и клинической апробации разработанного оригинального полимерного геля была сформирована ограниченная проспективная группа (протоколы ЛЭК №3 от 12.10.2023 г. и №4 от 21.11.2023). В группу 1П (n=60) были включены пациенты

с хронической ППИ ТБС неустановленной на дооперационном этапе этиологией, у которых рост возбудителя отсутствовал (28,3%; 17/60) или окончательные результаты МБИ не были получены в течение 5 дней с момента взятия биоматериалов. Операциями выбора были одно- и двухэтапное реЭП. Эффективность купирования ППИ в ретро- и проспективной группах (1Р и 1П) с неустановленной этиологией составила 77,8% и 80,0% при сроках наблюдения 36 (МКИ=30–43 мес.) и 22 месяцев (МКИ=20–29 мес.) соответственно ($p=0,839$). Нежелательные эффекты в ходе применения оригинальной антимикробной композиции пациентам проспективной группы отсутствовали. Установленное для пациентов ретроспективной когорты значимое ухудшение результатов лечения при увеличении числа факторов риска было подтверждено и в проспективной группе. При отсутствии факторов риска эрадикация инфекции была достигнута в 87,9% случаев, при наличии множественных факторов – только в 1 случае из 4 ($p=0,025$).

Выявление ряда предикторов неблагоприятного исхода у пациентов ретроспективной выборки с неустановленной на дооперационном этапе этиологией ППИ позволило дифференцированно подойти к решению четвертой задачи и сформировать проспективные подгруппы низкого (1П-1, $n=27$) и высокого (1П-2, $n=32$) риска рецидива, в которых применяли соответственно одно- или двухэтапную методику в сочетании с локальной краткосрочной АБТ. В группе 1Р были аналогичным образом сформированы подгруппы сравнения 1Р-1 ($n=46$) и 1Р-2 ($n=30$), пациентам которых выполняли двухэтапное реЭП.

Эффективность одноэтапного вмешательства в проспективной подгруппе низкого риска составила 96,3%, несмотря на отсутствие данных об этиологии ППИ на момент операции, наличие свищевого хода и/или фактора риска более чем у трети пациентов. Эффективность двухэтапного реЭП в подгруппе сравнения 1Р-1 была несколько ниже – 86,7% (40/46) ($p=0,184$).

В подгруппах высокого риска рецидива 1П-2 и 1Р-2 выполнение двухэтапного реЭП позволило купировать ППИ соответственно в 65,6% и 73,3% наблюдений ($p=0,514$), реимплантация ЭП была выполнена в 95,2% и 100% случаев соответственно ($p=0,304$). Необходимо отметить, что частота встречаемости

рецидивирующей формы ППИ была в 2,8 раза выше в проспективной подгруппе 1П-2 ($p=0,073$), что в сочетании с отсутствием результатов дооперационных МБИ не позволило достигнуть эрадикации инфекции у 34,4% больных, несмотря на проведение краткосрочной локальной АБТ.

Доля КНИ в проспективной группе составила 10,0%. В подгруппе низкого риска рецидива превалировала мономикробная инфекция, тогда как в подгруппе высокого риска в почти половине случаев ППИ имела полимикробную этиологию, что, по-видимому, обусловлено большей долей пациентов с рецидивирующей формой ППИ. Установлено, что в сравнении с пациентами низкого риска МА с участием с Грам(-) возбудителей изолировали из биоматериала пациентов высокого риска рецидива в 7,6 раз чаще в проспективной (1П) группе (ОШ 10,174; 95% ДИ 1,196–85,546) и в 2,7 раз в ретроспективной (1Р) (ОШ 0,313; 95% ДИ 0,083–1,183). Таким образом, установленный еще в дооперационном периоде высокий риск рецидива ППИ позволяет предположить высокую вероятность выделения МА с участием Грам(-) бактерий, что может потребовать коррекции стартовой АБТ.

В ходе решения пятой задачи был проведен клинико-экономический анализ применения различных хирургических методик у пациентов с неустановленной на дооперационном этапе этиологией ППИ в зависимости от выявленного у них риска рецидива. В группе 1Р была дополнительно выделена подгруппа высокого риска рецидива 1Р-3 ($n=5$), куда были включены случаи выполнения резекционной артропластики.

В наблюдениях с низким риском рецидива ППИ одноэтапная методика реЭП в сочетании с локальной краткосрочной АБТ продемонстрировала в 2,7 раза большую эффективность затрат на лечение пациентов с хронической ППИ, чем двухэтапное реЭП (коэффициенты СЕА 3993,3 руб. и 10809,9 руб. соответственно). У пациентов с высоким риском рецидива и неустановленной этиологией инфекции выполнение двухэтапного реЭП характеризовалось высоким уровнем затрат на единицу эффективности как в проспективной, так и в ретроспективной группах (коэффициенты СЕА 12560,0 руб. и 11718,1 руб. соответственно).

Применение резекционной артропластики у больных подгруппы 1Р-3 характеризовалось более низким уровнем затрат на единицу эффективности (коэффициент СЕА 4339,8 руб.), что связано, прежде всего, с малым числом наблюдений (n=5) и отсутствием среди них случаев реимплантации эндопротеза. Купирование ППИ было достигнуто только у трех из пяти пациентов с высоким риском рецидива инфекции и отсутствием результатов дооперационных МБИ. В то же время применение резекционной артропластики у 6 пациентов с полученными на момент операции данными о возбудителе ППИ и его антибиотикочувствительности было успешным.

Результаты клинико-экономического анализа подтвердили целесообразность предложенного дифференцированного подхода к выбору тактики ведения пациентов с хронической ППИ ТБС.

Последовательное решение поставленных пяти задач диссертационного исследования позволило достичь поставленной цели. Сформулированные по итогам выполненной работы выводы и практические рекомендации будут представлены в последующих разделах диссертации.

ВЫВОДЫ

1. Значительные колебания частоты встречаемости хронической культура-негативной ППИ в научных публикациях обусловлены различным подходом к её определению, что не влияет на эффективность лечения профильных пациентов, которая составляет в среднем 88,5% для одноэтапного и 83,9% – для двухэтапного реЭП.

2. Из 55% пациентов ретроспективной группы с неустановленной до операции этиологией ППИ рост возбудителей из до- и интраоперационного материала отсутствовал соответственно в 27,3% и 5,7% случаев, при этом эффективность купирования ППИ в значительной степени определялась типом выполненного санлирующего вмешательства ($p=0,003$) и не зависела от наличия или отсутствия результатов микробиологического исследования на момент выполнения операции ($p=0,283$).

3. Риск развития рецидива ППИ у пациентов с неустановленной в дооперационном периоде этиологией значимо увеличивается при наличии реЭП в анамнезе (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,635–13,594), выраженной деструкции вертлужной впадины (тип 3А и 3В по W.G. Paprosky) (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,148–9,198) и гнойных затеков в мягкие ткани (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,343–11,082); кроме того, клинически негативный эффект оказывали системные заболевания соединительной ткани, заболевания щитовидной железы и рецидивирующее течение инфекции.

4. Установленная зависимость значимого ($p<0,001$) снижения эффективности комплексного лечения профильных пациентов от количества выявленных негативных факторов: с 96,6% – при их отсутствии до 50,0% – при наличии двух и более предикторов неблагоприятного исхода, позволяет прогнозировать на дооперационном этапе низкий риск рецидива у пациентов с впервые выявленной ППИ и 0-1 фактором риска и высокий риск – в остальных случаях.

5. Пациентам с неустановленной на момент операции этиологией ППИ и низким риском рецидива может быть выполнено одноэтапное реЭП, позволяющее

в сочетании с краткосрочной локальной и эмпирической системной АБТ купировать инфекцию в 96,3% случаев, при высоком риске рецидива операцией выбора является двухэтапное реЭП, при рецидивирующем течении ППИ большую эффективность демонстрирует резекционная артропластика.

6. Клиническая апробация сформулированных рекомендаций по выбору тактики лечения подтвердила, что выполнение пациентам с низким риском рецидива и неустановленной этиологией ППИ одноэтапного реЭП с применением краткосрочной локальной и этиотропной системной АБТ по клинико-экономической эффективности в 2,5 раза превосходит двухэтапное лечение, напротив, выявление высокого риска рецидива определяет необходимость ожидания результатов МБИ дооперационных биоматериалов с целью коррекции стартовой АБТ, при этом в зависимости от выделенных возбудителей, количества факторов риска и saniрующих операций в анамнезе операциями выбора являются двухэтапное реЭП или резекционная артропластика.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с хронической ППИ в ходе дооперационного обследования рекомендовано взятие биоматериалов для МБИ и определение установленных факторов риска рецидива: возраста до 44 лет, ревизионных и санирующих вмешательств в анамнезе, массивных дефектов костей, образующих тазобедренный сустав, гепатита С, системных заболеваний соединительной ткани, заболеваний щитовидной железы, ожирения второй и более степени, гнойных затеков в мягкие ткани.

2. Пациенту с хронической ППИ в дооперационном периоде рекомендуется определить риск развития рецидива: низкий – с впервые выявленной ППИ при наличии 0-1 фактора риска, в остальных случаях пациента следует отнести к группе высокого риска.

3. Пациентам с низким риском рецидива и неустановленной на дооперационном этапе этиологией вне зависимости от наличия свищевого хода может быть выполнено одноэтапное реЭП при наличии в медицинской организации схемы системной эмпирической АБТ, составленной на основе данных локального микробиологического мониторинга, с её коррекцией по результатам МБИ интраоперационных биоматериалов.

4. Всем пациентам с рецидивирующим течением ППИ, а также с впервые выявленной инфекцией и наличием двух и более факторов риска рецидива необходимо скорректировать стартовую АБТ в соответствии с видом микроорганизма и профилем его антибиотикочувствительности.

5. В зависимости от результатов МБИ дооперационных биоматериалов и количества выявленных факторов риска рецидива операцией выбора у пациента высокого риска рецидива будет двухэтапное реЭП или резекционная артропластика.

6. В связи с увеличением риска развития рецидива в 16 раз (ОШ 19,5; 95% ДИ: 2,3–167,4) считаем нецелесообразным рутинное выполнение переустановки антимикробного спейсера пациентам с рецидивирующим течением ППИ.

7. Локальную краткосрочную АБТ оригинальным полимерным гелем (патент РФ RU 2822155 C1) целесообразно проводить пациентам низкого риска рецидива с наличием свищевого хода и/или фактора риска при одноэтапном реЭП, высокого риска рецидива – при резекционной артропластике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АЦС – антимикробный цементный спейсер

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

Грам(-) – грамотрицательный

КН ППИ – культура-негативная перипротезная инфекция

МА – микробные ассоциации

МБИ – микробиологическое исследование

МВП – инфекции мочевыводящих путей

НМП – несвободная мышечная пластика

ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата

ППИ – перипротезная инфекция

РАп – резекционная артропластика

реЭП – ревизионное эндопротезирование, реэндопротезирование

ТБС – тазобедренный сустав

ТЭП – тотальное эндопротезирование

ЦИ – цитологическое исследование

СЕА – cost-effectiveness analysis

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Learmonth, I.D. The operation of the century: total hip replacement / I.D. Learmonth, C. Young, C. Rorabeck // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9597. – P. 1508–1519. – Doi: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7.
2. Upfill-Brown, A. Instability Is the Most Common Indication for Revision Hip Arthroplasty in the United States: National Trends From 2012 to 2018. *Arthroplast Today* / A. Upfill-Brown, P.P. Hsiue, T. Sekimura [et al.]. – 2021. – Vol. 11. – P. 88–101. – DOI: 10.1016/j.artd.2021.08.001.
3. Тихилов, Р.М. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007–2012 годы / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, А.Н. Коваленко [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. – 2013. – № 3. – С. 167–190.
4. 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. Söderquis [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2021. – Vol. 479, N 10. – P. 2203–2213. – DOI: 10.1097/CORR.0000000000001838.
5. Борисов, Д.Б. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: эпидемиологические аспекты и влияние на качество жизни / Д.Б. Борисов, М.Ю. Киров // *Экология человека*. – 2013. – № 8. – С. 52–57.
6. Шубняков, И.И. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава — что нас ждет? / И.И. Шубняков, А.А. Корыткин, А.О. Денисов [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 132–152. – DOI: 10.17816/2311-2905-17697.
7. New Zealand Joint Registry [Электронный ресурс]. – URL: www.nzoa.org.nz/nzoa-joint-registry (дата обращения 18.05.2026).
8. The Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Annual Report 2024. [Электронный ресурс]. – URL: <https://aoanjrr.sahmri.com/home> (дата обращения 18.05.2026).

9. Николаев Н.С. «Неожиданные» инфекции при асептических ревизиях / Н.С. Николаев, Н.Н. Пчелова, Е.В. Преображенская [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 56–70. – DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-56-70.
10. Premkumar, A. Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States / A. Premkumar, D.A. Kolin, K.X. Farley [et al.] // J. Arthroplasty. – 2021. – Vol. 36, N 5. – P. 1484-1489.e3. – DOI: 10.1016/j.arth.2020.12.005.
11. Chen, A.F. What's New in Musculoskeletal Infection: Update Across Orthopaedic Subspecialties / A.F. Chen, A.D. Nana, S.B. Nelson, A. McLaren // J. Bone Joint Surg. Am. – 2017. – Vol. 99, N 14. – P. 1232–1243. – DOI: 10.2106/JBJS.17.00421.
12. Lange, J. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis / J. Lange, A. Troelsen, R.W. Thomsen, K. Søballe // Clin. Epidemiol. – 2012. – Vol. 4. – P. 57–73. – DOI: 10.2147/CLEP.S29025.
13. Павлов, В.В. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции / В.В. Павлов, Н.В. Петрова, Т.У. Шералиев // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 109–116.
14. Wolff, M. Results at 10-24 years after single-stage revision arthroplasty of infected total hip arthroplasty in patients under 45 years of age / M. Wolff, C. Lausmann, T. Gehrke [et al.] // Hip Int. – 2021. – Vol. 31, N 2. – P. 237–241. – DOI: 10.1177/1120700019888877.
15. Zahar, A. Ten-Year Results Following One-Stage Septic Hip Exchange in the Management of Periprosthetic Joint Infection / A. Zahar, I. Klaber, A.M. Gerken [et al.] // J. Arthroplasty. – 2019. – Vol. 34, N 6. – P. 1221–1226. – DOI: 10.1016/j.arth.2019.02.021.
16. Ascione, T. Oral Therapy, Microbiological Findings, and Comorbidity Influence the Outcome of Prosthetic Joint Infections Undergoing 2-Stage Exchange / T. Ascione, P. Pagliano, G. Balato, M. Mariconda [et al.] // J. Arthroplasty. – 2017. – Vol. 32, N 7. – P. 2239–2243. – DOI: 10.1016/j.arth.2017.02.057.

17. Flurin, L. Microbiology of polymicrobial prosthetic joint infection / L. Flurin, K.E. Greenwood-Quaintance, R. Patel // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 94, N 3. – P. 255–259. – DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.006.
18. Tai, D.B.G. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study / D.B.G. Tai, R. Patel, M.P. Abdel [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2022. – Vol. 28, N 2. – P. 255–259. – DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.006.
19. Bozhkova, S. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip / S. Bozhkova, R. Tikhilov, D. Labutin [et al.] // *J. Orthop. Traumatol.* – 2016. – Vol. 17, N 4. – P. 369–376. – DOI: 10.1007/s10195-016-0417-8.
20. Wimmer, M.D. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up $\geq$ two years / M.D. Wimmer, M.J. Friedrich, T.M. Randau [et al.] // *Int. Orthop.* – 2016. – Vol. 40, N 7. – P. 1367–1373. – DOI: 10.1007/s00264-015-2871-y.
21. Божкова, С.А. Резекционная артропластика с пересадкой островкового мышечного лоскута у больных с перипротезной инфекцией / С.А. Божкова, В.Н. Ливенцов, А.Ю. Кочиш [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2020. – № 2. – С. 32–38.
22. Garvin, K.L. The Challenge of Emerging Resistant Gram-Positive Pathogens in Hip and Knee Periprosthetic Joint Infections / K.L. Garvin, B.J. Kildow, A.L. Hewlett [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2023. – Vol. 105, N 11. – P. 878–890. – DOI: 10.2106/JBJS.22.00792.
23. Ludwick, L. Emergence of Antibiotic Resistance Across Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection / L. Ludwick, E. Chisari, J. Wang [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2021. – Vol. 36, N 8. – P. 2946–2950. – DOI: 10.1016/j.arth.2021.04.007.
24. Ермаков, А.М. Анализ микробного пейзажа у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава / А.М. Ермаков, Н.А. Богданова, Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова // *Гений ортопедии.* – 2025. – Т. 31, № 3. – С. 307–313. – DOI: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-307-313.

25. Goh, G.S. Diagnosis and Treatment of Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection / G.S. Goh, J. Parvizi // *J. Arthroplasty*. – 2022. – Vol. 37, N 8. – P. 1488–1493. – DOI: 10.1016/j.arth.2022.01.061.
26. Мурылев, В.Ю. Влияние расширенного предоперационного обследования на выбор тактики лечения перед вторым этапом ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава / В.Ю. Мурылев, Д. Парвизи, А.И. Руднев [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 29–39. – DOI: 10.17816/2311-2905-17510.
27. Gimza, B.D. Mechanisms of antibiotic failure during staphylococcus aureus osteomyelitis / B.D. Gimza, J.E. Cassat // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 303. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.638085.
28. de Mesy Bentley, K.L. Evidence of staphylococcus aureus deformation, proliferation, and migration in canaliculi of live cortical bone in murine models of osteomyelitis / K.L. de Mesy Bentley, R. Trombetta, K. Nishitani [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2017. – Vol. 32. – P. 985e90. – DOI: 10.1002/jbmr.3055.
29. Буеверов, А.О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Е.Л. Буеверова // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 207–216.
30. Божкова, С.А. Лекарственная нефропатия на фоне применения ванкомицина для лечения имплантат-ассоциированной инфекции / С.А. Божкова, О.С. Туфанова, А.Р. Касимова, А.М. Борисов // *Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XV международного научного конгресса, Санкт-Петербург, 15–17 октября 2020 года / под ред. А.К. Хаджидиса*. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный экономический университет, 2020. – С. 9–13.
31. Ji, B. Effective treatment of single-stage revision using intra-articular antibiotic infusion for culture-negative prosthetic joint infection / B. Ji, G. Li, X. Zhang [et al.] // *Bone Joint J.* – 2020. – Vol. 102-B, N 3. – P. 336–344. – DOI: 10.1302/0301-620X.102B3.BJJ-2019-0820.R1.

32. Ji, B. Single-stage treatment of chronically infected total hip arthroplasty with cementless reconstruction: results in 126 patients with broad inclusion criteria / B. Ji, T. Wahafu, G. Li [et al.] // *Bone Joint J.* – 2019. – Vol. 101-B, N 4. – P. 396–402. – DOI: 10.1302/0301-620X.101B4.BJJ-2018-1109.R1.
33. Li, Y. Effective Treatment of Single-Stage Revision Using Intra-Articular Antibiotic Infusion for Polymicrobial Periprosthetic Joint Infection // *J. Arthroplasty.* – 2022. – Vol. 37, N 1. – P. 156–161. – DOI: 10.1016/j.arth.2021.09.022.
34. Li, Y. One-stage revision using intra-articular carbapenem infusion effectively treats chronic periprosthetic joint infection caused by Gram-negative organisms / Y. Li, X. Zhang, B. Ji [et al.] // *Bone Joint J.* – 2023. – Vol. 105-B, N 3. – P. 284–293. – DOI: 10.1302/0301-620X.105B3.BJJ-2022-0926.R1.
35. Whiteside, L.A. One-stage Revision with Catheter Infusion of Intraarticular Antibiotics Successfully Treats Infected THA / L.A. Whiteside, ME. Roy // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2017. – Vol. 475, N 2. – P. 419–429. – DOI 10.1007/s11999-016-4977-y.
36. Yildiz, F. 2025 ICM: Length of Stay and Discharging / F. Yildiz, A. Uzun, W.A. Al-Saadon [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2025. – Vol. 41, 1S1. – P. S74–S78. – DOI: 10.1016/j.arth.2025.08.036.
37. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава / под ред. Р.М. Тихилова, И.И. Шубнякова. – Санкт-Петербург : НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, 2024. – 424 с.
38. Мясоедов, А.А. Факторы риска развития перипротезной инфекции после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава / А.А. Мясоедов, С.С. Торопов, Г.В. Березин [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 40–47. – DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-40-47.
39. Ren, X. Patients' risk factors for periprosthetic joint infection in primary total hip arthroplasty: a meta-analysis of 40 studies / X. Ren, L. Ling, L. Qi [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 776. – DOI: 10.1186/s12891-021-04647-1.
40. Qvistgaard, M. Risk factors for reoperation due to periprosthetic joint infection after elective total hip arthroplasty: a study of 35,056 patients using linked data

of the Swedish Hip Arthroplasty Registry (SHAR) and Swedish Perioperative Registry (SPOR) / M. Qvistgaard, J. Nåtman, J. Lovebo [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 275. – DOI: 10.1186/s12891-022-05209-9.

41. Материалы Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции / пер. с англ. под общ. ред. Р.М. Тихилова, С.А. Божковой, И.И. Шубнякова. – Санкт-Петербург : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2019. – 314 с.

42. Середа, А.П. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации / А.П. Середа, А.А. Кочиш, А.А. Черный [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 84–93. – DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93.

43. Шубняков, И.И. Ближайший результат лечения пациента с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава / И.И. Шубняков, С.А. Божкова, В.А. Артюх [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2017. – № 4. – С. 52–55.

44. Середа, А.П. Лечение перипротезной инфекции: где и кто? / А.П. Середа, В.Н. Богдан, М.А. Андрианова, М. Беренштейн // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 33–55. – DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-33-55.

45. Coventry, M.B. Treatment of infection occurring in total hip surgery / M.B. Coventry // Orthop. Clin. North Am. – 1975. – Vol. 6, N 4. – P. 991–1003.

46. Tsukayama, D.T. Infection after total hip arthroplasty. A study of one hundred and six infections / D.T. Tsukayama, R. Estrada, R.B. Gustilo // J. Bone Joint Surg. Am. – 1996. – Vol. 78. – P. 512–523.

47. McPherson, E.J. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system / E.J. McPherson, C. Woodson, P. Holtom [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2002. – N 403. – P. 8–15.

48. Cierny, G. 3rd. Periprosthetic total joint infections: staging, treatment, and outcomes / G. Cierny 3rd, D. DiPasquale // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2002. – N 403. – P. 23–28.

49. Li, C. Management of Periprosthetic Joint Infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz // *Hip Pelvis*. – 2018. – Vol. 30, N 3. – P. 138–146. – DOI: 10.5371/hp.2018.30.3.138.
50. Tschudin-Sutter, S. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study / S. Tschudin-Sutter, R. Frei, M. Dangel [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016. – Vol. 22, N 5. – P. 457.e1-9. – DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.004.
51. Longo, U.G. Debridement, antibiotics, and implant retention (DAIR) for the early prosthetic joint infection of total knee and hip arthroplasties: a systematic review / U.G. Longo, S. De Salvatore, B. Bandini [et al.] // *J. ISAKOS*. – 2024. – Vol. 9, N 1. – P. 62–70. – DOI: 10.1016/j.jisako.2023.09.003.
52. Kildow, B.J. Single vs 2-stage revision for the treatment of periprosthetic joint infection / B.J. Kildow, C.J. Della-Valle, B.D. Springer // *J. Arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35. – P. S24–S30. – DOI: 10.1016/j.arth.2019.10.051.
53. Gehrke, T. One-stage exchange: it all began here / T. Gehrke, A. Zahar, D. Kendoff // *Bone Joint J.* – 2013. – Vol. 95-B, 11 Suppl. A. – P. 77–83. – DOI: 10.1302/0301620X.95B11.32646.
54. Qin, Y. Comparative reinfection rate of one-stage versus two-stage revision in the management of periprosthetic joint infection following total hip arthroplasty: a meta-analysis / Y. Qin, Z. Liu, L. Li [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2024. – Vol. 25, N 1. – P. 1056. – DOI: 10.1186/s12891-024-08199-y.
55. Goud, A.L. Reinfection rates after one- and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / A.L. Goud, N.I. Harlianto, S. Ezzafzafi [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2023. – Vol. 143, N 2. – P. 829–838. – DOI: 10.1007/s00402-021-04190-7.
56. Thakrar, R.R. Indications for a single-stage exchange arthroplasty for chronic prosthetic joint infection: a systematic review / R.R. Thakrar, S. Horriat, B. Kayani, F.S. Haddad // *Bone Joint J.* – 2019. – Vol. 101-B, 1 Supple A. – P. 19–24. – DOI: 10.1302/0301-620X.101B1.BJJ-2018-0374.R1.

57. Туфанова, О.С. Факторы, влияющие на течение и прогноз имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *Klebsiella* spp. / О.С. Туфанова, А.Р. Касимова, Д.И. Астахов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 40–53. – DOI: 10.17816/2311-2905-16719.
58. Akgün, D. High failure rates in treatment of streptococcal periprosthetic joint infection: results from a seven-year retrospective cohort study / D. Akgün, A. Trampuz, C. Perka, N. Renz // Bone Joint J. – 2017. – Vol. 99-B, N 5. – P. 653–659. – DOI: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0851.R1.
59. Shah, N.B. Anaerobic prosthetic joint infection / N.B. Shah, A.J. Tande, R. Patel, E.F. Berbari // Anaerobe. – 2015. – Vol. 36. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.08.003.
60. Marmor, S. One-stage exchange arthroplasty for fistulizing periprosthetic joint infection of the hip: an effective strategy / S. Marmor, Y. Kerroumi, V. Meyssonier [et al.] // Front Med. – 2020. – Vol. 7. – P. 540929.
61. Slullitel, P.A. One-stage exchange should be avoided in periprosthetic joint infection cases with massive femoral bone loss or with history of any failed revision to treat periprosthetic joint infection / P.A. Slullitel, J.I. Oñativia, G. Zanotti [et al.] // Bone Joint J. – 2021. – Vol. 103-B, N 7. – P. 1247–1253. – DOI: 10.1302/0301-620X.103B7.BJJ-2020-2155.R1.
62. Lange, J. Cementless One-Stage Revision in Chronic Periprosthetic Hip Joint Infection. Ninety-One Percent Infection Free Survival in 56 Patients at Minimum 2-Year Follow-Up / J. Lange, A. Troelsen, S. Solgaard [et al.] // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33, N 4. – P. 1160–1165.
63. Charette, R.S. Two-stage revision arthroplasty for the treatment of prosthetic joint infection / R.S. Charette, C.M. Melnic // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. – 2018. – Vol. 11, N 3. – P. 332–340.
64. Мурылев, В.Ю. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В.Ю. Мурылев, Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 95–104.

65. Божкова, С. А. Перипротезная инфекция суставов как социально-экономическая проблема современной ортопедии / С. А. Божкова, Р.М. Тихилов, В.А. Артюх // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 6. – С. 601–608. – DOI: 10.15690/vramn8370.
66. Goel, R. Patients with Infected Total Hip Arthroplasty Undergoing 2-Stage Exchange Arthroplasty Experience Massive Blood Loss / R. Goel, P. Buckley, E. Sterbis, J. Parvizi // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33. – P. 3547–3550.
67. Кочиш А.А. Структура дефектов вертлужной впадины при перипротезной инфекции тазобедренного сустава / А.А. Кочиш, С.А. Божкова, В.А. Артюх [и др.] // Новые горизонты травматологии и ортопедии : сборник научных статей, посвященный 150-летию со дня рождения Р.Р. Вредена. – Санкт-Петербург : РНИИТО им. Р.Р. Вредена. – 2017. – С. 140–145.
68. Gomez, M.M. The Fate of Spacers in the Treatment of Periprosthetic Joint Infection / M.M. Gomez, T.L. Tan, J. Manrique [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2015. – Vol. 97, N 18. – P. 1495–1502.
69. Jones, C.W. The Influence of Spacer Design on the Rate of Complications in Two-Stage Revision Hip Arthroplasty / C.W. Jones, N. Selemon, A. Noconet [et al.] // J. Arthroplasty. – 2019. – Vol. 34. – P. 1201–1206.
70. Bennett, J.E. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser. – 9th ed. – Elsevier Health Sciences, 2019. – 3904 p.
71. Ливенцов, В.Н. Трудноизлечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты saniрующих операций / В.Н. Ливенцов, С.А. Божкова, А.Ю. Кочиш [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 88–97. – DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-88-97.
72. Kavolus, J.J. Polymicrobial infections in hip arthroplasty: lower treatment success rate, increased surgery, and longer hospitalization / J.J. Kavolus, D.J. Cunningham, S.R. Rao [et al.] // J. Arthroplasty. – 2019. – Vol. 34, N 4. – P. 710–716. – DOI: 10.1016/j.arth. 2018.09.090.

73. Winkler, T. Outcome of short versus long interval in two-stage exchange for periprosthetic joint infection: a prospective cohort study / T. Winkler, M.G.W. Stuhler, E. Lieb [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2019. – Vol. 139, N 3. – P. 295–303.
74. Tan, T.L. Determining the Role and Duration of the "Antibiotic Holiday" Period in Periprosthetic Joint Infection / T.L. Tan, M.M. Kheir, A.J. Rondon [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2018. – Vol. 33, N 9. – P. 2976–2980.
75. Babis, G.C. Two-Stage Revision Protocol in Multidrug Resistant Periprosthetic Infection Following Total Hip Arthroplasty Using a Long Interval Between Stages / G.C. Babis, V.I. Sakellariou, P.G. Pantos [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2015. – Vol. 30, N 9. – P. 1602–1606.
76. Артюх, В.А. Возможности сокращения интервала между этапами тотального ревизионного эндопротезирования в лечении хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава (проспективное нерандомизированное сравнительное исследование) / В.А. Артюх, С.А. Божкова, А.П. Антипов, Ю.В. Муравьева // *Кафедра травматологии и ортопедии.* – 2021. – № 3. – С. 17–25. – DOI: 10.17238/issn2226-2016.2021.3.17-25.
77. Ливенцов, В.Н. Исходы ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава после резекционной артропластики с несвободной пересадкой мышечного лоскута у пациентов с трудноизлечимой перипротезной инфекцией / В.Н. Ливенцов, С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, В.А. Артюх // *Травматология и ортопедия России.* – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 5–15. – DOI: 10.17816/2311-2905-1808.
78. Papadopoulos, A. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration / A. Papadopoulos, A. Ribera, A. F. Mavrogenis [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2019. – Vol. 53, N 3. – P. 294–301. – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.018.
79. Wimmer, M.D. Difficult-to-treat pathogens significantly reduce infection resolution in periprosthetic joint infections / M.D. Wimmer, G.T.R. Hischebeth, T.M. Randau [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 98, N 2. – P. 115114. – DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115114.

80. Charlton, W.P. Complications associated with reimplantation after girdlestone arthroplasty / W.P. Charlton, W.J. Hozack, M.A. Teloken [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2003. – N 407. – P. 119–126. – DOI: 10.1097/00003086-200302000-00019.
81. Rittmeister, M.E. Prosthetic replacement in secondary Girdlestone arthroplasty has an unpredictable outcome / M.E. Rittmeister, L. Manthei, N.P. Hailer // Int. Orthop. – 2005. – Vol. 29, N 3. – P. 145–148. – DOI: 10.1007/s00264-005-0635-9.
82. Basu, I. Girdlestones excision arthroplasty: current update / I. Basu, M. Howes, C. Jowett, B. Levack // Int. J. Surg. – 2011. – Vol. 9, N 4. – P. 310–313. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2011.01.012.
83. Ballard, W.T. Resection arthroplasty of the hip / W.T. Ballard, D.A. Lowry, R.A. Brand // J. Arthroplasty. – 1995. – Vol. 10, N 6. – P. 772–779. – DOI: 10.1016/s0883-5403(05)80073-7.
84. Vincenten, C.M. Quality of life and health status after Girdlestone resection arthroplasty in patients with an infected total hip prosthesis / C.M. Vincenten, B.L. Den Ouden, P.K. Bos [et al.] // J. Bone Joint Infect. – 2019. – Vol. 4, N 1. – P. 10–15. – DOI: 10.7150/jbji.28390.
85. de Laat, E.A. Girdlestone's pseudarthrosis after removal of a total hip prosthesis; a retrospective study of 40 patients / E.A. de Laat, J.J. van der List, J.R. van Horn [et al.] // Acta Orthop. Belg. – 1991. – Vol. 57, N 2. – P. 109–113.
86. Тихилов, Р.М. Использование островковых лоскутов из латеральной широкой мышцы бедра в лечении пациентов с гнойными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, В.Л. Разоренов // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 4. – С. 7–14.
87. Тихилов, Р.М. Опыт использования островского лоскута из латеральной широкой мышцы бедра для замещения остеомиелитических дефектов в области вертлужной впадины / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, В.Л. Разоренов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 3. – С. 26–29.
88. Shoji, M.M. Biofilms in Periprosthetic Joint Infections: A Review of Diagnostic Modalities, Current Treatments, and Future Directions / M.M. Shoji, A.F.

Chen // J. Knee Surg. – 2020. – Vol. 33, N 2. – P. 119–131. – DOI: 10.1055/s-0040-1701214.

89. Гордина, Е.М. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики / Е.М. Гордина, С.А. Божкова // Русский Медицинский Журнал. – 2021. – Т. 29, № 8. – С. 29–32.

90. Flemming, H.C. Biofilms: an emergent form of bacterial life / H.C. Flemming, J. Wingender, U. Szewzyk [et al.] // Nat. Rev. Microbiol. – 2016. – Vol. 14, N 9. – P. 563–575. – DOI: 10.1038/nrmicro.2016.94.

91. Kalbian, I. Culture-negative periprosthetic joint infection: prevalence, aetiology, evaluation, recommendations, and treatment / I. Kalbian, J.W. Park, K. Goswami [et al.] // Int. Orthop. – 2020. – Vol. 44, N 7. – P. 1255–1261. – DOI: 10.1007/s00264-020-04627-5.

92. Parvizi, J. Culture-negative periprosthetic joint infection / J. Parvizi, O.F. Erkocak, C.J. Della Valle // J. Bone Joint Surg. Am. – 2014. – Vol. 96, N 5. – P. 430e6. – DOI: 10.2106/JBJS.L.01793.

93. Lleò, M.M. Inhibition of the resuscitation from the viable but non-culturable state in *Enterococcus faecalis* / M.M. Lleò, D. Benedetti, M.C. Tafi [et al.] // Environ. Microbiol. – 2007. – Vol. 9, N 9. – P. 2313–2320. – DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01345.x.

94. Oliver, J.D. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria / J.D. Oliver // FEMS Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 34, N 4. – P. 415–425. – DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00200.x.

95. Zhao, X. Current Perspectives on viable but non-culturable state in Foodborne pathogens / X. Zhao, J. Zhong, C. Wei [et al.] // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 580. – DOI: 10.3389/fmicb.2017.00580.

96. Li, L. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens / L. Li, N. Mendis, H. Trigui [et al.] // Front. Microbiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 258. – DOI: 10.3389/fmicb.2014.00258.

97. van Schaik, T.J.A. The concordance between preoperative synovial fluid culture and intraoperative tissue cultures in periprosthetic joint infection: a systematic

review / T.J.A. van Schaik, L.D. de Jong, M.P.A. van Meer [et al.] // J. Bone Jt. Infect. – 2022. – Vol. 7, N 6. – P. 259–267. – DOI: 10.5194/jbji-7-259-2022.

98. Артюх, В.А. Эффективность одноэтапного ревизионного эндопротезирования при свищевой форме хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В.А. Артюх, С.А. Божкова, А.А. Бояров [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 9–22. – DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-9-22.

99. McCoy, M. Total Joint Arthroplasty Patient Demographics Before and After Coronavirus Disease 2019 Elective Surgery Restrictions / M. McCoy, N. Touchet, A.G. Chapple [et al.] // Arthroplast. Today. – 2023. – Vol. 20. – P. 101081. – DOI: 10.1016/j.artd.2022.101081.

100. Касимова, А.Р. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование / А.Р. Касимова, О.С. Туфанова, Е.М. Гордина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30, № 1. – С. 66–75. – DOI: 10.17816/2311-2905-16720.

101. Yang, J. 2020 Mark Coventry Award: Microorganism-directed oral antibiotics reduce the rate of failure due to further infection after two-stage revision hip or knee arthroplasty for chronic infection: a multicentre randomized controlled trial at a minimum of two years / J. Yang, J. Parvizi, E.N. Hansen [et al.] // Bone Jt. J. – 2020. – Vol. 102-B, 6 Supple. A. – P. 3–9. – DOI: 10.1302/ 0301-620X.102B6.BJJ-2019-1596.R1.

102. Berbari, E.F. Culture-negative prosthetic joint infection / E.F. Berbari, C. Marculescu, I. Sia [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45, N 9. – P. 1113e9. – DOI: 10.1086/522184.

103. Palan, J. Culture-negative periprosthetic joint infections / J. Palan, C. Nolan, K. Sarantos // EFORT Open Rev. – 2019. – Vol. 4, N 10. – P. 585–594. – DOI: 10.1302/2058-5241.4.180067.

104. Любимова, Л.В. Роль культуронегативной инфекции в структуре инфекционных осложнений после эндопротезирования коленных суставов / Л.В.

Любимова, С.А. Божкова, Н.Н. Пчелова [и др.] // Гений ортопедии. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 402–409. – DOI: 10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409.

105. Lu, H. Efficacy and safety of two-stage revision for patients with culture-negative versus culture-positive periprosthetic joint infection: a single-center retrospective study / H. Lu, W. Wang, H. Xu [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2024. – Vol. 25, N 1. – P. 160. – DOI: 10.1186/s12891-024-07259-7.

106. Xu, Z. Clinical Outcomes of Culture-Negative and Culture-Positive Periprosthetic Joint Infection: Similar Success Rate, Different Incidence of Complications / Z. Xu, C. Huang, Y. Lin [et al.] // Orthop. Surg. – 2022 – Vol. 14, N 7. – P. 1420–1427. – DOI: 10.1111/os.13333.

107. Santoso, A. Two-stage revision for periprosthetic joint infection of the hip: Culture-negative versus culture-positive infection / A. Santoso, K.S. Park, Y.R. Shin [et al.] // J. Orthop. – 2018. – Vol. 15, N 2. – P. 391–395. – DOI: 10.1016/j.jor.2018.03.002.

108. Choi, H.R. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome / H.R. Choi, Y.M. Kwon, A.A. Freiberg [et al.] // J. Arthroplasty. – 2013. – Vol. 28, N 6. – P. 899–903. – DOI: 10.1016/j.arth.2012.10.022.

109. van Sloten, M. Should all patients with a culture-negative periprosthetic joint infection be treated with antibiotics? : a multicentre observational study / M. van Sloten, J. Gómez-Junyent, T. Ferry [et al.] // Bone Joint J. – 2022. – Vol. 104-B, N 1. – P. 183–188. – DOI: 10.1302/0301-620X.104B1.BJJ-2021-0693.R2.

110. Malekzadeh, D. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection / D. Malekzadeh, D.R. Osmon, B.D. Lahr [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010. – Vol. 468, N 8. – P. 2039–2045. – DOI: 10.1007/s11999-010-1338-0.

111. Huang, R. Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control / R. Huang, C.C. Hu, B. Adeli [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2012. – Vol. 470, N 10. – P. 2717–2723. – DOI: 10.1007/s11999-012-2434-0.

112. Kim, Y.H. The outcome of infected total knee arthroplasty: culture-positive versus culture-negative / Y.H. Kim, J.W. Park, J.S. Kim [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2015. – Vol. 135, N 10. – P. 1459–1467. – DOI: 10.1007/s00402-015-2286-7.

113. Kim, Y.H. Comparison of infection control rates and clinical outcomes in culture-positive and culture-negative infected total-knee arthroplasty / Y.H. Kim, S.S. Kulkarni, J.W. Park [et al.] // J. Orthop. – 2015. – Vol. 12, Suppl 1. – P. S37–43. – DOI: 10.1016/j.jor.2015.01.020.
114. Cha, M.S. Two-Stage Total Knee Arthroplasty for Prosthetic Joint Infection / M.S. Cha, S.H. Cho, D.H. Kim [et al.] // Knee Surg. Relat. Res. – 2015. – Vol. 27, N 2. – P. 82–89. – DOI: 10.5792/ksrr.2015.27.2.82.
115. Tan, T.L. Polymicrobial Periprosthetic Joint Infections: Outcome of Treatment and Identification of Risk Factors / T.L. Tan, M.M. Kheir, D.D. Tan [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2016. – Vol. 98, N 24. – P. 2082–2088. – DOI: 10.2106/JBJS.15.01450.
116. Li, H. Two-stage revisions for culture-negative infected total knee arthroplasties: A five-year outcome in comparison with one-stage and two-stage revisions for culture-positive cases / H. Li, M. Ni, X. Li [et al.] // J. Orthop. Sci. – 2017. – Vol. 22, N 2. – P. 306–312. – DOI: 10.1016/j.jos.2016.11.008.
117. Kang, J.S. Long-term clinical outcome of two-stage revision surgery for infected hip arthroplasty using cement spacer: Culture negative versus culture positive / J.S. Kang, E.H. Shin, T.H. Roh [et al.] // J. Orthop. Surg. (Hong Kong). – 2018. – Vol. 26, N 1. – P. 2309499017754095. – DOI: 10.1177/2309499017754095.
118. Wang, J. Comparable outcome of culture-negative and culture-positive periprosthetic hip joint infection for patients undergoing two-stage revision / J. Wang, Q. Wang, H. Shen [et al.] // Int. Orthop. – 2018. – Vol. 42, N 3. – P. 469–477. – DOI: 10.1007/s00264-018-3783-4.
119. Tan, T.L. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: An Update on What to Expect / T.L. Tan, M.M. Kheir, N. Shohat [et al.] // JB JS Open Access. – 2018. – Vol. 3, N 3. – P. e0060. – DOI: 10.2106/JBJS.OA.17.00060.
120. de Araujo, L.C.T. Periprosthetic joint infections in patients with rheumatoid arthritis are associated with higher complication and mortality rates / L.C.T. de Araujo, A. Westerholt, A.N. Sandiford [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2024. – Vol. 144, N 12. – P. 5101–5109. – DOI: 10.1007/s00402-024-05248-y.

121. Ibrahim, M.S. Two-stage revision for the culture-negative infected total hip arthroplasty: A comparative study / M.S. Ibrahim, H. Twaij, F.S. Haddad // *Bone Joint J.* – 2018. – Vol. 100-B, 1 Suppl. A. – P. 3–8. – DOI: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0626.R1.
122. Greenfield, B.J. Is Preoperative Identification of the Infecting Organism Essential Before Single-Stage Revision Hip Arthroplasty for Periprosthetic Infection? / B.J. Greenfield, H. Wynn Jones, P.D. Siney [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2021. – Vol. 36, N 2. – P. 705–710. – DOI: 10.1016/j.arth.2020.08.010.
123. Zanna, L. Successful eradication rate following one-stage septic knee and hip exchange in selected pre-operative culture-negative periprosthetic joint infections / L. Zanna, R. Sangaletti, C. Lausmann [et al.] // *Int. Orthop.* – 2023. – Vol. 47, N 3. – P. 659–666. – DOI: 10.1007/s00264-022-05677-7.
124. Bori, G. One-stage revision arthroplasty using cementless stem for infected hip arthroplasties / G. Bori, E. Muñoz-Mahamud, J. Cuñé [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2014. – Vol. 29, N 5. – P. 1076–1081. – DOI: 10.1016/j.arth.2013.11.005.
125. Karczewski, D. Is a preoperative pathogen detection a prerequisite before undergoing one-stage exchange for prosthetic joint infection of the hip? / D. Karczewski, Y. Seutz, C. Hipfl [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2023. – Vol. 143, N 6. – P. 2823–2830. – DOI: 10.1007/s00402-022-04459-5.
126. Bongers, J. Reinfection and re-revision rates of 113 two-stage revisions in infected TKA / J. Bongers, A.M.E. Jacobs, K. Smulders [et al.] // *J. Bone Jt. Infect.* – 2020. – Vol. 5, N 3. – P. 137–144. – DOI: 10.7150/jbji.43705.
127. Razii, N. Single-stage revision for the infected total knee arthroplasty: the Cardiff experience / N. Razii, J.M. Clutton, R. Kakar [et al.] // *Bone Jt. Open.* – 2021. – Vol. 2, N 5. – P. 305–313. – DOI: 10.1302/2633-1462.25.BJO-2020-0185.R1.
128. Lai, Y.H. Outcomes of culture-negative or -positive periprosthetic joint infections: A systematic review and meta-analysis / Y.H. Lai, H. Xu, X.Y. Li [et al.] // *Jt. Dis. Relat. Surg.* – 2024. – Vol. 35, N 1. – P. 231–241. – DOI: 10.52312/jdrs.2023.1437.
129. Li, F. Comparable clinical outcomes of culture-negative and culture-positive periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis / F. Li, Y. Qiao, H.

Zhang [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2023. – Vol. 18, N 1. – P. 210. – DOI: 10.1186/s13018-023-03692-x.

130. Cancienne, J.M. Removal of an Infected Total Hip Arthroplasty: Risk Factors for Repeat Debridement, Long-term Spacer Retention, and Mortality / J.M. Cancienne, B.C. Werner, S.A. Bolarinwa [et al.] // J. Arthroplasty. – 2017. – Vol. 32, N 8. – P. 2519–2522. – DOI: 10.1016/j.arth.2017.03.018.

131. Brown, T.S. Repeat two-stage exchange arthroplasty for prosthetic hip re-infection / T.S. Brown, K.A. Fehring, M. Ollivier [et al.] // Bone Joint J. – 2018. – Vol. 100-B, N 9. – P. 1157–1161. – DOI: 10.1302/0301-620X.100B9.BJJ-2018-0470.R1.

132. Traverso, G. Hypoalbuminemia increases the risk of failure following one-stage septic revision for periprosthetic joint infection / G. Traverso, J.H. Núñez, T. Gehrke [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2023. – Vol. 143, N 9. – P. 5641–5648. – DOI: 10.1007/s00402-023-04885-z.

133. Божкова, С.А. Белково-энергетическая недостаточность как предиктор ранних повторных ревизий после санирующих операций у пациентов с трудноизлечимой перипротезной инфекцией / С.А. Божкова, В.Н. Ливенцов, Р.М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 39–45. – DOI: 10.17816/2311-2905-1717.

134. Wang, Q. Risk factors of reinfection after prosthesis removal and antibiotic bone cement spacer implantation for the treatment of periprosthetic joint infection / Q. Wang, J. Huang, X. Chen [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 905. – DOI: 10.1186/s12879-022-07908-z.

135. Logroscino, G. Risk factors for failure of two-stage revision arthroplasty for infected hip prosthesis: review of the literature and single centre cohort analysis / G. Logroscino, V. Campana, S. Pagano [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2019. – Vol. 23, 2 Suppl. – P. 65–75. – DOI: 10.26355/eurrev_201904_17476.

136. Abdelaziz, H. What are the Factors Associated with Re-revision After One-stage Revision for Periprosthetic Joint Infection of the Hip? A Case-control Study / H. Abdelaziz, H. Grüber, T. Gehrke [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2019. – Vol. 477, N 10. – P. 2258–2263. – DOI: 10.1097/CORR.0000000000000780.

137. Kilgus, S. Failure analysis of infection persistence after septic revision surgery: a checklist algorithm for risk factors in knee and hip arthroplasty / S. Kilgus, D. Karczewski, C. Passkönig [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2021. – Vol. 141, N 4. – P. 577–585. – DOI: 10.1007/s00402-020-03444-0.
138. Buchholz, H.W. Management of deep infection of total hip replacement / H.W. Buchholz, R.A. Elson, E. Engelbrecht [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. – 1981. – Vol. 63-B, N 3. – P. 342–353.
139. Божкова, С.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы) / С.А. Божкова, А.А. Новокшенова, В.А. Конев // Травматология и ортопедия России. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 92–107. – DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-92-107.
140. 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. – Т. 20, № 3. – С. 18–24. – DOI: 10.17816/vto201320318-24.
141. Ахтямов, И.Ф. Костный цемент и локальная антибиотикотерапия в гнойной остеологии / И.Ф. Ахтямов, Г.В. Куропаткин, Э.Б. Гатина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 81–87. – DOI: 10.17816/vto20140381-87.
142. Божкова, С.А. Клинико-экономическая эффективность использования Фосфомицина и Ванкомицина для импрегнации спейсеров при хирургическом лечении пациентов с перипротезной инфекцией / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, А.М. Борисов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 122–131. – DOI: 10.52485/19986173_2017_2_122.
143. Кавалерский, Г.М. Индивидуальные артикулирующие спейсеры в ревизионной хирургии тазобедренного сустава / Г.М. Кавалерский, В.Ю. Мурылев, Я.А. Рукин [и др.] // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – Т. 313, № 5. – С. 95–103.

144. Anagnostakos, K. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review / K. Anagnostakos, C. Meyer // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – N 2017. – P. 4657874. – DOI: 10.1155/2017/4657874.

145. Антипов, А.П. Сравнительный анализ эффективности костнопластических материалов, импрегнированных ванкомицином, при лечении хронического остеомиелита длинных костей / А.П. Антипов, С.А. Божкова, Е.М. Гордина [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 33–44. – DOI: 10.17816/2311-2905-17647.

146. Антипов, А.П. Экспериментальное изучение условий импрегнации для получения пролонгированной антимикробной активности оригинального остеопластического материала на основе губчатой аллокости / А.П. Антипов, С.А. Божкова, Е.М. Гордина [и др.] // *Гений ортопедии.* – 2025. – Т. 31, № 3. – С. 361–371. – DOI: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-361-371.

147. Гордина, Е.М. Оценка влияния давления при импрегнации костных аллогraftов на элюцию ванкомицина / Е.М. Гордина, С.А. Божкова, А.П. Антипов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2021. – Т. 23, № S1. – С. 14–15.

148. Dersch, G. Periprosthetic Joint Infection (PJI)-Results of One-Stage Revision with Antibiotic-Impregnated Cancellous Allograft Bone-A Retrospective Cohort Study / G. Dersch, H. Winkler // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 11, N 3. – P. 310. – DOI: 10.3390/antibiotics11030310.

149. Конев, В.А. Эффективность использования биорезорбируемых материалов для заполнения костных полостей при остеонекрозе головки бедренной кости / В.А. Конев, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 28–38. – DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-3-28-38.

150. Jia, W.T. In vitro and in vivo efficacies of teicoplanin-loaded calcium sulfate for treatment of chronic methicillin-resistant staphylococcus aureus osteomyelitis / W.T. Jia, S.H. Luo, C.Q. Zhang [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, N 1. – P. 170–176.

151. Campana, V. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana, G. Milano, E. Pagano [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2014. – Vol. 25, N 10. – P. 2445–2461.
152. Uskoković, V. Nanostructured platforms for the sustained and local delivery of antibiotics in the treatment of osteomyelitis / V. Uskoković // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 2015. – Vol. 32, N 1. – P. 1–59.
153. Pitarresi, G. Medicated hydrogels of hyaluronic acid derivatives for use in orthopedic field / G. Pitarresi, F.S. Palumbo, F. Calascibetta [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2013. – Vol. 449, N 1-2. – P. 84–94. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.03.059.
154. Легонькова, О.А. Сравнительная оценка поведения гелей на основе поливинилпирролидона в условиях *in vitro* и *in vivo* / О.А. Легонькова, А.С. Оганнисян, В.В. Стаффорд [и др.] // *Биотехнология.* – 2021. – Т. 37, № 4. – С. 85–90. – DOI: 10.21519/0234-2758-2021-37-4-85-90.
155. Romanò, C.L. Hyaluronic Acid and Its Composites as a Local Antimicrobial/Antiadhensive Barrier / C.L. Romanò, E. De Vecchi, M. Bortolin [et al.] // *J. Bone Joint Infect.* – 2017. – Vol. 2, N 1. – P. 63–72. – DOI: 10.7150/jbji.17705.
156. Drago, L. Does implant coating with antibacterial-loaded hydrogel reduce bacterial colonization and biofilm formation *in vitro*? / L. Drago, W. Boot, K. Dimas [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2014. – Vol. 472, N 11. – P. 3311–3323. – DOI: 10.1007/s11999-014-3558-1.
157. Romanò, C.L. Does an Antibiotic-Loaded Hydrogel Coating Reduce Early Post-Surgical Infection After Joint Arthroplasty? / C.L. Romanò, K. Malizos, N. Capuano [et al.] // *J. Bone Jt. Infect.* – 2016. – N 1. – P. 34–41. – DOI: 10.7150/jbji.15986.
158. Легонькова, О.А. Влияние γ -излучения на антимикробные свойства гелей на основе поливинилпирролидона / О.А. Легонькова, Р.П. Терехова, С.А. Божкова [и др.] // *Все материалы. Энциклопедический справочник.* – 2018. – № 12. – С. 26–30. – DOI: 10.31044/1994-6260-2018-0-12-26-30.
159. Оганнисян, А.С. Гистологические исследования ответной реакции организма животных на применение антимикробного геля локального воздействия / А.С. Оганнисян, В.В. Стаффорд, О.А. Легонькова [и др.] // *Вопросы*

биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, № 10. – С. 23–30. – DOI: 10.29296/25877313-2021-10-03.

160. Плотников, Ф.Н. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку / Ф.Н. Плотников // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 575–581. – DOI: 10.18484/2305-0047.2014.5.575.

161. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата димексид [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be265ce2-2070-4ad2-b667-eb89b1d4092f (дата обращения: 18.07.2023).

162. Huang, H.W. Correlation between antibiotic consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a teaching hospital implementing an antimicrobial stewardship program: A longitudinal observational study / H.W. Huang, H.Y. Liu, H.C. Chuang [et al.] // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2023. – Vol. 56, N 2. – P. 337–343. – DOI: 10.1016/j.jmii.2022.08.017.

163. Aromataris, E. Constructing a search strategy and searching for evidence. A guide to the literature search for a systematic review / E. Aromataris, D. Riitano // Am. J. Nurs. – 2014. – Vol. 114, N 5. – P. 49–56. – DOI: 10.1097/01.NAJ.0000446779.99522.f6.

164. 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, N 7. – P. 2374–2382. – DOI: 10.1007/s11999-013-2866-1.

165. Parvizi, J. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society / J. Parvizi, B. Zmistowski, E.F. Berbari [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2011. – Vol. 469, N 11. – P. 2992–2994. – DOI: 10.1007/s11999-011-2102-9.

166. 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, N 11. – P. 1450–1452. – DOI: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.

167. Osmon, D.R. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / D.R. Osmon, E.F. Berbari, A.R. Berendt [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, N 1. – P. e1–e25. – DOI: 10.1093/cid/cis803.
168. McNally, M. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection / M. McNally, R. Sousa, M. Wouthuyzen-Bakker [et al.] // Bone Joint J. – 2021. – Vol. 103-B, N 1. – P. 18–25. – DOI: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
169. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // Lancet. – 2024. – Vol. 403, N 10431. – P. 1027–1050. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

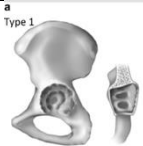
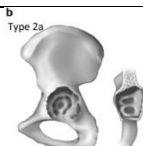
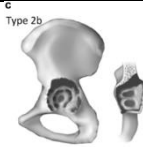
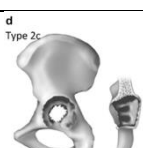
Диагностические критерии ППИ согласно EBJIS 2021

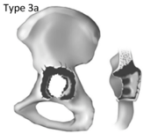
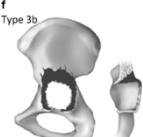
Критерии	ППИ маловероятна (все критерии)	ППИ вероятна (два и более критерия, один из которых – основной)	ППИ подтверждена (1 и более критериев)
<i>Основные критерии</i>			
Клинические проявления	подтверждена другая причина дисфункции сустава	1) рентгенологические признаки нестабильности до 5 лет после ЭП 2) проблемы с заживлением раны 3) недавняя лихорадка или бактериемия 4) наличие «гноя» вокруг эндопротеза	свищевой ход, сообщающийся с эндопротезом
СРБ		> 10 мг/л	
<i>Цитологическое исследование синовиальной жидкости</i>			
Число лейкоцитов, кл/мл	≤1,500	>1,500	> 3,000
Доля ПЯН, %	≤65%	> 65%	> 85%
<i>Биомаркеры синовиальной жидкости</i>			
Альфа-дефензин			«+»
<i>Микробиологическое исследование</i>			
Предоперационный аспират	роста нет	есть рост МО	
Интраоперационный аспират и перипротезные ткани	роста нет	выделение МО из 1 биоматериала	одинаковые МО из ≥2 биоматериалов
Соникационная жидкость	роста нет	количество МО > 1 КОЕ/мл	количество МО > 50 КОЕ/мл
<i>Гистологическое исследование</i>			
Поля зрения x400	«-»	≥5 ПЯН в 1 п/з	≥5 ПЯН в ≥ 5 п/з визуализация МО
<i>Другое</i>			
Сцинтиграфия	«-»	«+»	

Примечание: МО – микроорганизмы, п/з – поле зрения

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Классификация дефектов костной массы вертлужной впадины W.G. Paprosky

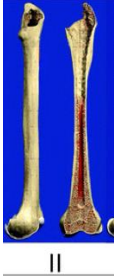
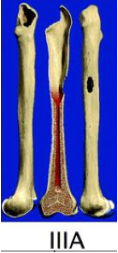
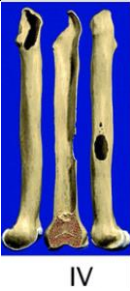
Тип	Иллюстра- ции	Рентгенологические признаки				Интерпретации
		Миграция центра ротации бедренного компонента	Остеолиз седалищной кости	«Фигура слезы»	Линия Kohler	
1		Минимальн ая или отсутствует	Отсутствует	Интактна	Интактна	Ацетабулярный рим и обе колонны интактны, имеются небольшие ограниченные дефекты; контакт с костью >90%
2A		Невыраженн ая	Незначитель ный (<7 мм)	Интактна	Интактна	Незначительный верхний дефект; контакт с костью 80–90%
2B		Умеренная (<3 см)	Незначитель ный (<7 мм)	Умеренны й лизис	Умеренно нарушена	Верхне- наружное смещение не более 3 см; контакт с костью >60%
2C		Медиальная (< 2 см)	Невыраженн ый (<7 мм)	Лизис от умеренног о (потеря латерально го контура) до тяжелого (потеря медиально го контура)	Умеренно нарушена	Изолированная медиальная миграция, рим сохранен, нарушена линия Kohler

3А	 • Type 3a	Значительная кранио-латеральная (>3 см)	Минимальный (7-14 мм)	Умеренный лизис (потеря латерального контура)	Не нарушена	Значительное верхнее смещение, нарушен рим до ½ диаметра, «фигура слезы» визуализируется с трудом, минимальный остеолит седлищной кости; контакт с костью <60%
3В	 • Type 3b	Выраженная кранио-медиальная (>3 см)	Выраженный (≥15 мм)	Выраженный лизис (потеря медиального контура)	Значительно нарушена	Сохранены лишь остатки колонн; контакт с костью <40%

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Классификация дефектов костной массы проксимального отдела бедренной кости

W. G. Paprosky

Тип	Иллюстрации	Описание
1	 I	Минимальная потеря губчатой кости в области метаэпифиза бедра с интактной кортикальной и губчатой костью диафиза бедра
2	 II	Значительная потеря губчатой кости в области метаэпифиза бедра, кортикальная и губчатая кость диафиза бедра интактны
3A	 IIIA	Значительный дефицит губчатой и кортикальной кости в области метаэпифиза, дефицит губчатой и кортикальной костной ткани диафиза бедра с сохранением более 4 см интактной кости в области перешейка
3B	 IIIB	Значительный дефицит губчатой и кортикальной кости в области метаэпифиза, дефицит губчатой и кортикальной костной ткани диафиза бедра с сохранением менее 4 см интактной кости в области перешейка
4	 IV	Обширные метафизарные и диафизарные разрушения костной ткани с нарушением оси бедра и расширением бедренного канала