

На правах рукописи

ПАНТЕЛЕЕВ
Александр Николаевич

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ
ИНФЕКЦИИ В ОБЛАСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА И ЛЕЧЕНИЯ
ЕЕ СВИЩЕВОЙ ФОРМЫ

3.1.8. Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2023

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Божкова Светлана Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Ахтямов Ильдар Фуатович – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заведующий;

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

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 17 октября 2023 года в 15.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Санкт-Петербург, ул. акад. Байкова, дом 8).

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

Автореферат разослан _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета 99.0.008.02.

кандидат медицинских наук



Денисов А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндопротезирование (ЭП) коленного сустава (КС) сегодня – это высокоэффективный метод лечения гонартроза с высоким уровнем послеоперационной удовлетворенности пациентов (Корнилов Н.В., 2004). Ежегодный рост количества артропластик во всем мире отражает востребованность этого метода лечения. Так, по данным Национального медицинского исследовательского центра имени Н.Н. Приорова, отмечается ежегодный рост числа ЭП КС в Российской Федерации, количество которых составило 49 974 в 2020 году (Соломянник И.А. с соавт., 2022).

Несмотря на 15-летнюю выживаемость эндопротезов в 83–94% случаев (Labek G. et al., 2011), в разные сроки после операции может потребоваться ревизионное вмешательство по различным причинам. Согласно данным национальных регистров, с ростом числа выполненных первичных ЭП КС отмечается рост и ревизионных артропластик (NJRR Annual Report, 2022; CJRR Annual Report, 2022; NJR Annual Report, 2022; NAR Annual Report, 2021; SIRIS Annual Report, 2021; NZJR Annual Report, 2021; SAR Annual Report, 2022), основными причинами которых являются перипротезная инфекция (ППИ) и асептическое расшатывание компонентов эндопротеза.

Степень разработанности темы исследования

Эффективность лечения пациентов, нуждающихся в ревизионной операции, зависит прежде всего от верно установленного диагноза, что в ряде случаев является сложной задачей. С целью исключения или подтверждения основной причины дисфункции протезированного сустава – ППИ, на сегодняшний день различными сообществами предложены алгоритмы по выявлению инфекционного процесса в области хирургического вмешательства (Парвизи Д., Герке Т., 2019; Romanò C. et al., 2019; McNally M. et al., 2021). Несмотря на разнонаправленный подход к выявлению ППИ с применением

различных методов диагностики, до сих пор нет идеального метода, обладающего одинаково высокой как чувствительностью, так и специфичностью (Парвизи Д., Герке Т., 2019). Так, например, микробиологическое исследование (МБИ) дооперационного аспирата в ряде случаев может давать ложноотрицательные результаты, при которых латентная ППИ не выявляется дооперационно (Schulz P. et al., 2021). В то время как данные клинико-рентгенологического обследования, результаты лабораторных исследований крови, цитологического исследования (ЦИ) и МБИ синовиальной жидкости используются для предоперационной диагностики ППИ, МБИ интраоперационного биоматериала и его гистологическое исследование (ГИ) позволяют подтвердить или исключить диагноз ППИ лишь в послеоперационном периоде. ГИ перипротезных тканей может выполняться как в плановом, так и в экстренном (интраоперационном) порядке, однако данный метод диагностики не используется рутинно в клинической практике.

Свищевой ход, сообщающийся с эндопротезом, является критерием, подтверждающим наличие ППИ (Парвизи Д., Герке Т., 2019; Romanò C. et al., 2019; McNally M. et al., 2021) и традиционно является решающим фактором в пользу выбора двухэтапного хирургического лечения на фоне этиотропной антибактериальной терапии (АБТ) (Мурылев В.Ю. с соавт., 2013; Scott N. et al., 2018; Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., 2019). Несмотря на то, что по данным литературы, эффективность метода составляет 85–95% (Scott N. et al., 2018), этот показатель зависит от используемых критериев оценки исходов и в действительности может быть почти в 2 раза меньше (Tan T. et al., 2018) и еще более низким при свищевой форме ППИ (Xu C. et al., 2019). До настоящего времени влияние свищевой формы течения инфекции на результаты двухэтапного ревизионного ЭП остается малоизученным, также как и способы повышения эффективности лечения этой группы пациентов.

Помимо классического этапного лечения ППИ все чаще применяется метод одноэтапного ревизионного ЭП, позволяющего купировать ППИ, в том числе хроническую, в 67–95% случаев (Haddad F. et al., 2015; Zahar A. et al.,

2016). Низкая эффективность этого метода в случаях хронической ППИ, может быть обусловлена тем, что метод не предусматривает целенаправленного создания депо антибиотиков в операционной ране (Whiteside L. et al., 2017), что увеличивает риск рецидива инфекции и служит основанием для поиска альтернативных методов локального воздействия на возбудителей инфекции.

С целью повышения эффективности лечения в научной литературе обсуждается использование интраартикулярного введения антимикробных препаратов (Ахтямов И.Ф. с соавт., 2014; Божкова, С.А. с соавт., 2015; Davenport K., et al., 1991; Perry C. et al., 1991; Perry C. et al., 1992; Whiteside L. et al., 2016; Whiteside L. et al., 2017; Ji B. et al., 2020; Ji B. et al., 2022; Li Y. et al., 2022; Li Y. et al., 2023). Локальная периоперационная доставка антибиотиков, создает значительно более высокие концентрации в очаге инфекции в сравнении с системным применением препаратов, позволяющие преодолеть механизмы антибиотикорезистентности патогенов, при меньшем риске развития нежелательных явлений. Эффективность метода достигает 95% как при двухэтапном, так и при одноэтапном лечении хронической ППИ КС (Whiteside L. et al., 2012; Whiteside L. et al., 2016; Whiteside L. et al., 2017), а также при одноэтапном лечении свищевой формы ППИ тазобедренного сустава (Артюх В.А. с соавт., 2021). Ввиду немногочисленности исследований по результатам согласительной конференции по мышечно-скелетной инфекции 2018 г. использование данного метода в рутинной клинической практике сочли неоправданным и требующим проведения большего количества исследований.

Выполнение хирургического вмешательства на фоне активного инфекционного процесса ведет к ухудшению уже имеющегося иммунодефицита (Гришина Т.И. с соавт., 2000; Винницкий Л.И. с соавт., 2001). В научной литературе активно обсуждаются возможности снижения частоты послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений путем применения аминодигидрофталазиндиона натрия. Проведенный метаанализ девяти исследований продемонстрировал снижение как относительного, так и абсолютного риска развития инфекционных осложнений при применении

обсуждаемого иммуномодулятора на 59% и 22% соответственно, что позволяет предположить перспективность его применения для улучшения исходов лечения пациентов с ППИ (Черноусов Ф. А., Винницкий Л.И., 2012).

Перечисленные нерешенные вопросы своевременного выявления ППИ у пациентов, поступающих для ревизионного ЭП КС, а также оптимизации лечения обсуждаемого осложнения определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования – повысить эффективность лечения пациентов с перипротезной инфекцией коленного сустава за счет совершенствования диагностической программы для выявления латентного инфекционного процесса при выполнении ревизионного эндопротезирования, обоснования на ее основе критериев рационального выбора метода лечения, а также оптимизации тактики ведения профильных больных с учетом наличия или отсутствия у них свищевого хода.

Задачи исследования

1. Ретроспективно изучить диагностическую значимость микробиологического исследования дооперационных аспиратов в сравнении с результатами микробиологического исследования интраоперационных биоматериалов для выявления латентной перипротезной инфекции у пациентов, поступавших для ревизионного эндопротезирования коленного сустава.

2. Проспективно изучить влияние экстренного гистологического исследования свежемороженых перипротезных тканей на эффективность выявления перипротезной инфекции у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования коленного сустава.

3. Ретроспективно изучить влияние свищевой формы течения хронической перипротезной инфекции в области коленного сустава на результаты двухэтапного лечения пациентов.

4. Проспективно изучить влияние периоперационной интраартикулярной доставки антибактериальной композиции в сочетании с иммуномодулирующей терапией на эффективность одно- и двухэтапного методов лечения пациентов со свищевой и несвищевой формами перипротезной инфекции коленного сустава.

5. Обосновать на основе полученных результатов исследования рекомендации по совершенствованию диагностической программы выявления латентной перипротезной инфекции у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования коленного сустава, а также предложить обоснованные критерии для выбора тактики хирургического лечения.

Научная новизна исследования

1. Получены новые сведения о частоте встречаемости латентной перипротезной инфекции среди пациентов, поступивших для ревизионного эндопротезирования коленного сустава, и влиянии экстренного гистологического исследования на выявление инфекционного процесса.

2. Впервые на отечественном материале получены сведения о значимом негативном влиянии свищевой формы перипротезной инфекции коленного сустава на эффективность двухэтапной методики лечения.

3. На основе полученных результатов разработан и успешно апробирован в клинической практике оригинальный способ профилактики рецидива перипротезной инфекции при одноэтапном лечении, на который получен патент РФ на изобретение RU 2757263 C1.

4. Предложена усовершенствованная диагностическая программа, позволяющая повысить эффективность выявления латентного течения перипротезной инфекции в области коленного сустава.

5. Обоснованы новые рекомендации по выбору тактики хирургического лечения, позволившие улучшить результаты лечения.

Практическая значимость диссертационной работы

1. Установленная частота латентного течения инфекционного процесса у больных, поступающих для ревизионного эндопротезирования коленного сустава (12,5%), обосновывает необходимость проведения в рутинной клинической практике комплексного обследования всех профильных пациентов на наличие возможной ППИ.

2. Определены показания для проведения экстренного гистологического исследования перипротезных мембран: соответствие результатов дооперационного скрининга критериям вероятной ППИ, а также повышение уровня СРБ и/или СОЭ при отсутствии других критериев наличия ППИ.

3. Полученные сведения о значимости различных методов диагностики в выявлении латентного течения ППИ позволили сформулировать обоснованные рекомендации по совершенствованию диагностической программы выявления ППИ у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования коленного сустава, применение которых способствовало снижению частоты неблагоприятных исходов в 3,8 раз.

4. Полученные сведения о значимом ($OR\ 3,957$; $95\%\ ДИ\ 0,073-0,875$; $p=0.04$) негативном влиянии свищевого хода на исходы двухэтапной методики лечения ППИ коленного сустава позволили апробировать в клинической практике способ местной антибактериальной профилактики рецидива, который в комбинации с применением иммуномодулирующего препарата снизил частоту рецидивов у профильных пациентов на 21,3%.

Методология и методы исследования

Предварительно был выполнен анализ научных публикаций, посвященных проблеме выявления ППИ у пациентов, нуждающихся в ревизионном ЭП КС, и лечения пациентов с подтвержденным инфекционным процессом. Эта аналитическая работа позволила целенаправленно спланировать дальнейшее клиническое исследование.

Первая часть исследования посвящена изучению эффективности применяемых алгоритмов диагностики инфекционного процесса у пациентов,

поступающих для ревизионного ЭП КС, и оценке влияния экстренного гистологического исследования на частоту выявления латентной ППИ и диагностическую значимость результатов скрининга на наличие инфекции. В ходе исследования изучена диагностическая значимость МБИ дооперационных аспиратов и интраоперационного биоматериала для выявления латентной ППИ или ее рецидива у пациентов, поступающих для ревизионного ЭП по причине асептической нестабильности компонентов эндопротеза и для выполнения второго этапа лечения ППИ. Оценено влияние экстренного гистологического исследования свежезамороженных перипротезных тканей на частоту выявления латентной ППИ или ее рецидива. Полученные данные позволили сделать вывод о преимуществах применения метода экстренного гистологического исследования свежезамороженных перипротезных тканей в рамках комплексной диагностики ППИ.

Вторая часть исследования посвящена изучению эффективности применяемых методов лечения пациентов с хронической ППИ КС в зависимости от наличия или отсутствия свищевого хода. В ходе исследования было установлено статистически значимое негативное влияние наличия свищевых ходов на эффективность купирования ППИ при двухэтапном лечении. На основании полученных данных нами предложен способ периоперационной интраартикулярной доставки антибактериальной композиции в сочетании с иммуномодулирующей терапией для улучшения эффективности одно- и двухэтапного методов лечения ППИ у пациентов проспективной группы второй части исследования. Разработанный оригинальный способ была апробирован в клинике, доказав свою эффективность.

На основании обобщения полученных в ходе исследования результатов применения диагностического алгоритма с применением экстренного ГИ и предложенного способа локальной АБТ сформулированы рекомендации по совершенствованию тактики лечения пациентов с выявленной ППИ у пациентов, госпитализированных для ревизионного ЭП КС.

Положения, выносимые на защиту

1. Почти у каждого десятого пациента, нуждающегося в ревизионном эндопротезировании коленного сустава, имеется латентная ППИ, исключение которой при помощи микробиологического исследования дооперационного аспирата достоверно невозможно.

2. Экстренное гистологическое исследование свежезамороженного интраоперационного биоматериала в составе комплексного скрининга на наличие ППИ увеличивает его диагностическую ценность, что позволяет при выявлении латентной инфекции своевременно изменять тактику хирургического вмешательства и/или послеоперационного ведения пациентов.

3. Свищевая форма ППИ коленного сустава является прогностически неблагоприятным фактором и значимо повышает риск развития рецидива при двухэтапном лечении.

4. Предложенный оригинальный способ профилактики рецидива ППИ, основанный на интраартикулярном введении антимикробной композиции, в комбинации с иммуномодулирующей терапией позволяет улучшить исходы лечения пациентов со свищевой формой инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Выводы и рекомендации диссертационной работы основаны на анализе 153 профильных научных публикаций и результатах собственного клинического исследования, в ходе которого были проанализированы результаты обследования и комплексного лечения 303 пациентов в клинике НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена. Полученные данные были подвергнуты адекватной статистической обработке. С учетом сказанного результаты выполненного диссертационного исследования представляются достоверными, а сделанные выводы – обоснованными.

Основные положения диссертационной работы были доложены на Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии» (Санкт-Петербург, 2020), Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 350-летию со дня рождения Петра Первого, (Санкт-Петербург, 2021), научно-практической конференции с

международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), XI научно-практической конференции «Илизаровские чтения» (Курган, 2021), Всероссийской конференции молодых ученых «Вреденовские игры» (Санкт-Петербург, 2022; 2023).

По материалам диссертации опубликовано 5 научных публикаций, в том числе 4 статьи, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований и 1 патент РФ на изобретение: RU №2757263 С1 «Способ местной антибактериальной профилактики рецидива при одноэтапном ревизионном эндопротезировании у пациентов с перипротезной инфекцией».

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы травматолого-ортопедического отделения №21 и 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 врачей травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования в Центре.

Личное участие автора в получении результатов

Диссертант самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной научной литературы для обоснования цели, и задач диссертационного исследования. Им самостоятельно подготовлен аналитический обзор литературы, изучены и проанализированы истории болезни пациентов ретроспективных групп, сформирована компьютерная база собранных материалов, проведена статистическая обработка полученных данных. При выполнении клинической части работы автор самостоятельно отбирал пациентов проспективных групп, проанализировал результаты клинико-рентгенологических, лабораторных и патоморфологических исследований, лично участвовал в качестве ассистента при лечении большинства пациентов

проспективных кинических групп, провел контрольные осмотры и телефонные опросы пациентов на всех сроках наблюдения, сформировал компьютерную базу и провел статистическую обработку полученных данных.

Им также были интерпретированы полученные результаты клинических исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации диссертационной работы, написаны все главы диссертационного исследования и ее автореферат. Помимо этого, диссертант принимал активное участие в подготовке публикаций и заявки на изобретение по теме диссертации, выступал с научными докладами по результатам проведенных исследований.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертационного исследования представлены на 146 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 23 таблицы и 44 рисунка. Список литературы включает 153 источника: из них 31 – отечественных и 122 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В первой главе выполнен обзор отечественных и зарубежных публикаций о современных взглядах на диагностику ППИ при ревизионном ЭП КС и лечения ее свищевой формы. Анализ литературы не позволил в полной мере ответить на ряд вопросов, связанных как с методами диагностики ППИ, особенно ее латентного течения, у пациентов, нуждающихся в ревизионном ЭП КС, так и со способами лечения пациентов с выявленным инфекционным процессом. Неоднородность применяемых методов выявления ППИ КС, большая вариабельность результатов обследования и исходов лечения

подчеркивали актуальность проблемы и необходимость дальнейшего совершенствования диагностических и лечебных концепций.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационной работы, состоящей из двух частей, каждая из которых включала ретроспективный и проспективный разделы исследования. Первая часть посвящена изучению эффективности применяемых алгоритмов диагностики инфекционного процесса у пациентов, поступающих для ревизионного ЭП КС, и оценке влияния экстренного ГИ на частоту выявления латентной ППИ и диагностическую значимость результатов скрининга на наличие инфекции. Данная часть исследования основана на анализе результатов обследования и исходов лечения 164 пациентов, госпитализированных для ревизионного ЭП КС по причине нестабильности компонентов эндопротеза или с наличием спейсера. Исследуемая когорта состоит из ретроспективной (1Р) и проспективной (1П) групп (рис. 1). Всем пациентам группы 1Р за период с 2018 по 2019 г. и группы 1П за период октябрь 2020 – сентябрь 2022 г. выполнено ревизионное ЭП КС в случаях отсутствия признаков ППИ или имплантация спейсера в случаях выявления манифестации или рецидива ППИ на «чистом» травматолого-ортопедическом отделении №21.

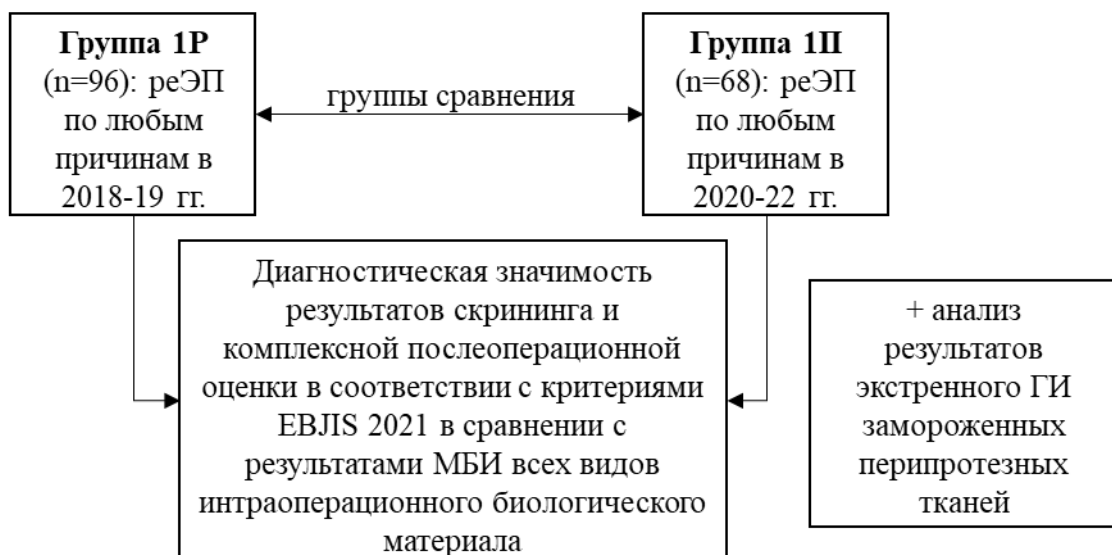


Рис. 1. Блок-схема дизайна первой части исследования

Примечания: реЭП – ревизионное эндопротезирование

Вторая часть исследования посвящена изучению эффективности применяемых методов лечения пациентов с хронической ППИ КС в зависимости от наличия или отсутствия свищевого хода, а также усовершенствованию тактики лечения. Данная часть работы основана на анализе лечения 139 пациентов, которые также разделены на ретроспективную (2Р) и проспективную (2П) группы (рис. 2).

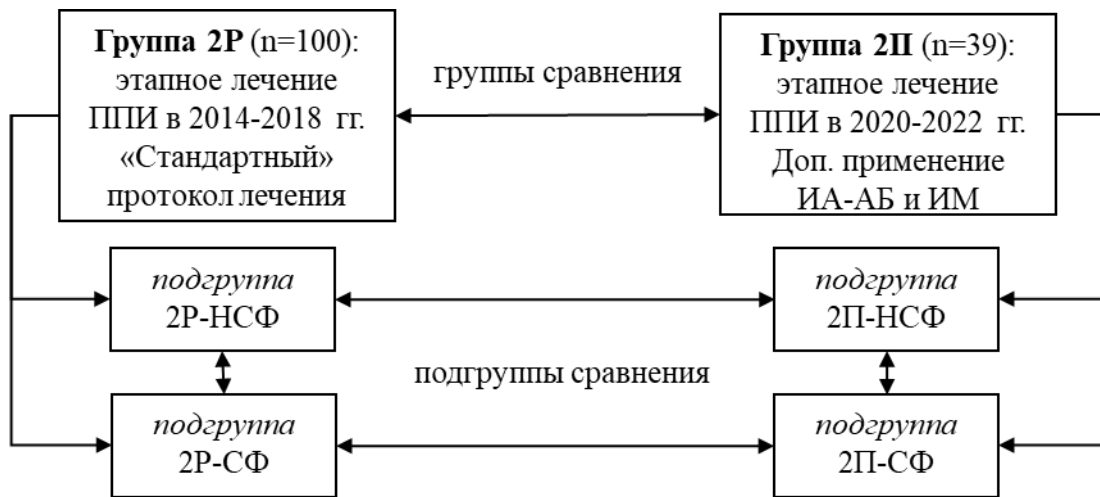


Рис. 2. Блок-схема дизайна второй части исследования

Примечания: ИА-АБ – интраартикулярная антибактериальная композиция, ИМ – иммуномодулятор

Пациенты групп 2Р и 2П поступали с выявленной ППИ КС на отделение гнойной остеологии для одноэтапного ревизионного ЭП или для выполнения первого этапа двухэтапного лечения ППИ, этап реимплантации выполняли на «чистых» травматолого-ортопедических отделениях клиники центра. Лечение пациентов группы 2Р проходило в период с 2014 по 2018 г., группы 2П – с 2020 по 2022 г.

В третьей главе диссертации представлены результаты первой части исследования, которая посвящена изучению эффективности различных лабораторных показателей и комплексной диагностики ППИ у пациентов, поступающих для ревизионного ЭП КС.

Анализ результатов обследования и лечения пациентов клинических групп показал, что частота встречаемости латентной ППИ у пациентов, поступающих для ревизионного ЭП КС, составила 9,1% (n=15/164), в т.ч. в группах сравнения

1Р и 1П – 12,5% (n=12/96) и 4,4% (n=3/68) соответственно ($p>0,05$). Результаты дооперационного скрининга соответствовали критериям наличия ППИ в 3,1% (n=3/96) случаев в группе 1Р и 2,9% (n=2/68) случаев в группе 1П.

Среди пациентов со спейсером в подгруппах 1Р-2 и 1П-2 перед операцией ППИ не выявлена. Однако вероятная инфекция встречалась в 2% случаев (n=1/49) в подгруппе 1Р-1, в 6,4% (n=3/47) в подгруппе 1Р-2 и в 3,7% (n=1/27) случаев в группе 1П-2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследование СОЭ и СРБ в сыворотке крови на этапе дооперационного скрининга на наличие ППИ не способно исключить инфекционный процесс ввиду низкой чувствительности метода. Однако сочетанное повышение уровня СРБ и СОЭ позволяет выделить пациентов с повышенным в 8 раз (95% ДИ 2,124–35,355; $p=0,007$) риском последующего выделения возбудителя из интраоперационных биоматериалов и получения положительных результатов экстренного ГИ.

Выполнение дооперационного МБИ синовиальной жидкости выполнимо в большинстве случаев (95,1%, n=156/164). При этом выявление роста микроорганизмов из дооперационного аспирата свидетельствует о крайне высоком риске выделения патогенов из интраоперационных биоматериалов (ОШ=88; 95% ДИ 4,278–1808,527; $p<0,001$). Однако этот метод характеризуется отсутствием диагностической чувствительности (0%) и, следовательно, отрицательный результат МБИ дооперационного аспирата не исключает наличия ППИ у пациентов перед ревизионным ЭП КС.

Выполнение ЦИ аспирата также позволяет значимо увеличить шансы выделения возбудителя из интраоперационных биоматериалов при превышении пороговых значений для количества лейкоцитов (ОШ 18; 95% ДИ 2,344–144,043; $p<0,01$), доли ПЯН (ОШ=35; 95% ДИ 3,601–345,027; $p<0,004$) и активности лейкоцитарной эстеразы (ОШ=72; 95% ДИ 4,992–1038,472; $p<0,002$), но общая для когорты пациентов первой части исследования чувствительность метода (75%) также не позволяет достоверно исключать случаи ППИ при отсутствии изменений указанных показателей.

Несмотря на то, что МБИ тканевых биоптатов позволило значительно чаще выделять возбудителей ППИ ($p < 0,001$), в 1,8% случаев ($n=3/164$) были получены ложноотрицательные результаты. Таким образом, диагноз латентной ППИ в 20% случаев ($n=3/15$) был установлен по результатам МБИ полученных во время операции аспириата и соникационной жидкости ($n=1$) или по результатам ЦИ ($n=2$).

Включение экстренного ГИ свежезамороженных тканей увеличило диагностическую чувствительность комплексного рутинного скрининга на наличие ППИ с 11,1 до 71,4% (рис. 3). Это привело в двух случаях к подтверждению ППИ, выявленной по результатам рутинного скрининга, и дополнительному выявлению 7,4% ($n=5$) случаев вероятной ППИ на интраоперационном этапе.

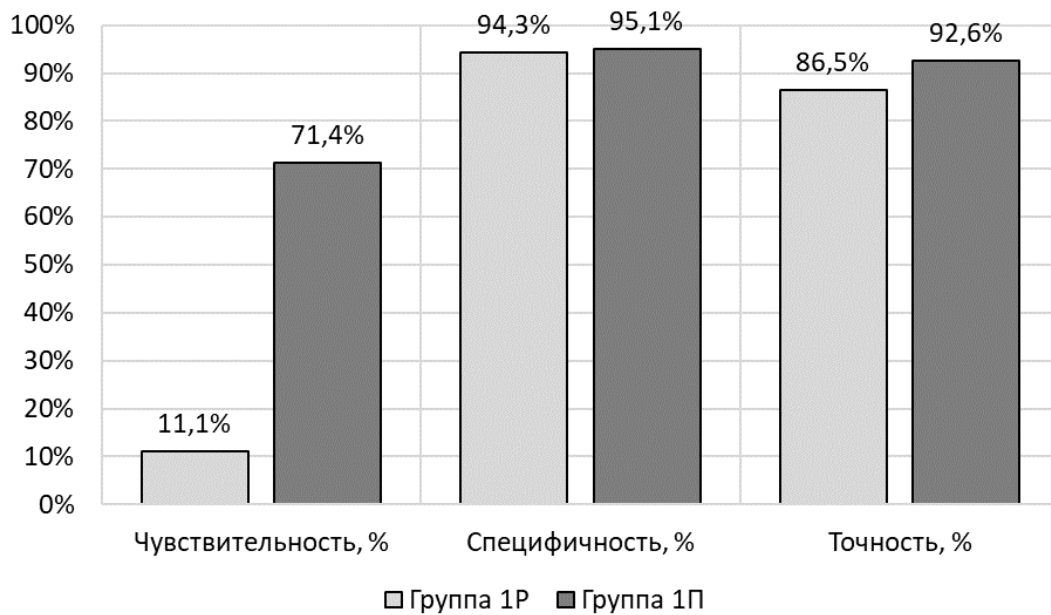


Рис. 3. Диагностическая значимость скрининга на наличие ППИ в группах сравнения 1Р и 1П

В нашем исследовании хирургическая тактика была изменена интраоперационно у 4,4% пациентов ($n=3$) на двухэтапный метод лечения ППИ. При этом в двух случаях ППИ была выявлена дооперационно, еще в одном случае выделенный из аспириата возбудитель соответствовал критериям вероятной инфекции. Во всех остальных случаях вероятной ППИ тактика не

менялась. При этом смена тактики при выявлении инфекционного процесса позволила достичь успешного исхода во всех случаях, в то время как отказ от изменения тактики лечения пациентов с вероятной ППИ в 40% случаев привел к неудовлетворительным исходам ($n=2/5$). Кроме того, в 5,9% ($n=4/68$) случаев были получены ложноотрицательные результаты экстренного ГИ, что свидетельствуют о том, что данный метод необходимо использовать только в комплексном диагностическом алгоритме.

В четвертой главе изложены результаты анализа ретроспективной группы второй части исследования, посвященной изучению эффективности применяемых методов лечения пациентов с хронической ППИ КС в зависимости от наличия или отсутствия свищевого хода.

Проведенный анализ результатов лечения пациентов группы 2Р показал, что наличие свищевой формы ППИ является прогностически неблагоприятным фактором, т.к. снижает эффективность каждого этапа лечения: этапа санации – на 14,7% ($p=0,04$), ревизионного ЭП – на 20,1% ($p=0,002$). При этом общая эффективность двухэтапного лечения при наличии свищевых ходов на 30% ниже, чем при их отсутствии ($p<0,001$): соответственно – 60% и 90%. Свищевая форма ППИ в нашем исследовании увеличивала риск неудовлетворительных исходов в 2,7 раз на этапе санации ($p<0,05$) и в 2,6 раз на этапе ревизионного ЭП ($p>0,05$). Общая эффективность лечения пациентов группы 2Р составила 81%. Полученные результаты о частичном или полном несовпадении результатов МБИ до- и интраоперационных материалов у 30–40% пациентов ретроспективной группы 2Р, а также отсутствие дооперационного аспирата в 66,7% наблюдений у пациентов со свищевой формой ППИ свидетельствуют о невозможности назначения стартовой этиотропной АБТ. Наиболее рациональным подходом, по-видимому, является назначение эмпирической АБТ, охватывающей широкий спектр ведущих возбудителей ППИ согласно данным локального микробиологического мониторинга. Медиана уровня СРБ у пациентов со свищевым ходом при поступлении была в 1,6 раз выше ($p=0,066$), чем в группе сравнения, что может свидетельствовать о более агрессивном течении инфекционного процесса у данной категории пациентов.

Агрессивное течение ППИ у пациентов со свищами может быть одним из факторов неудовлетворительных результатов лечения, которое обусловлено преобладанием в структуре возбудителей инфекции золотистых стафилококков (31,3%), наиболее вирулентных среди всех видов *Staphylococci*, в 2 раза более частое выявление стрептококков (7%) как представителей трудноизлечимой ППИ, а также в 2 раза более частое участие в этиологии инфекции микробных ассоциаций (32,1%). Кроме того, наличие свища ассоциировано с формированием обширных дефектов костной ткани как бедренной кости (OR=2,438; 95% ДИ 1,214–4,896), так и большеберцовой (OR=2,118; 95% ДИ 0,868–5,165). Необходимость замещения дефектов кости, а также потеря мягких тканей за счет иссечения свищевого хода значимо увеличивают длительность операции ($p < 0,001$) и объем кровопотери ($p = 0,002$), что само по себе является фактором риска рецидива.

Таким образом, проведенное ретроспективное клиническое исследование выявило статистически значимое негативное влияние наличия свищевых ходов на эффективность купирования ППИ при двухэтапном лечении, а также факторы риска развития неудовлетворительных исходов, что свидетельствует о необходимости совершенствования тактики ведения пациентов со свищевой формой ППИ КС.

В пятой главе представлены результаты применения периоперационной интраартикулярной доставки антибактериальной композиции в сочетании с иммуномодулирующей терапией на эффективность лечения свищевой и несвищевой форм ППИ КС. Пациентам проспективной группы было выполнено одноэтапное ($n=11$) или двухэтапное ($n=28$, в том числе 12 пациентов с несвищевой и 16 пациентов со свищевой формой ППИ) лечение. Предложенная тактика лечения свищевой формы ППИ позволила увеличить эффективность лечения на 21,3% (с 60% в ретроспективной группе до 81,3% в проспективной группе), в том числе после санирующего этапа на 10,8% и этапа реимплантации эндопротеза на 14,6% в сравнении с ретроспективной группой. Эффективность купирования несвищевой формы ППИ была сопоставима и составила 91,4% и 91,6% соответственно в ретроспективной и проспективной группах. Кроме

того, разработанный оригинальный способ профилактики рецидивов позволил в 11 из 23 случаев выполнить одноэтапную замену инфицированного ЭП КС с успешным исходом в 90,9% случаев хронической ППИ, в том числе вызванных трудными для эрадикации возбудителями и микробными ассоциациями (5 из 10).

Обобщение результатов первой и второй частей исследования показало, что своевременное выявление латентного течения ППИ у пациентов, поступающих для ревизионного ЭП КС, снизило частоту неблагоприятных исходов лечения с 11% до 2,9%. Применение в комплексном лечении разработанного оригинального способа профилактики рецидива ППИ, основанного на интратрукулярном введении антимикробной композиции в комбинации с иммуномодулирующей терапией снизило частоту рецидивов инфекционного процесса у пациентов со свищевой формой ППИ более чем в 2 раза – с 40% до 18,7% ($p > 0,05$) и позволило выполнить почти у половины пациентов с несвищевой формой ППИ, в том числе вызванной трудными для эрадикации возбудителями и микробными ассоциациями, одноэтапную замену эндопротеза с благоприятным исходом в 90,9% случаев.

В целом предлагаемые по результатам проведенного нами исследования меры по оптимизации диагностической программы выявления ППИ у пациентов, поступающих для ревизионного ЭП КС, а также тактики лечения пациентов с хронической ППИ КС, привели к улучшению исходов лечения профильных пациентов с 85% успешных исходов в когорте пациентов ретроспективной части исследования до 93,5% в проспективной части, что позволило предложить алгоритм выявления латентной ППИ коленного сустава и выбора тактики хирургического лечения у профильных пациентов (рис. 4).

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

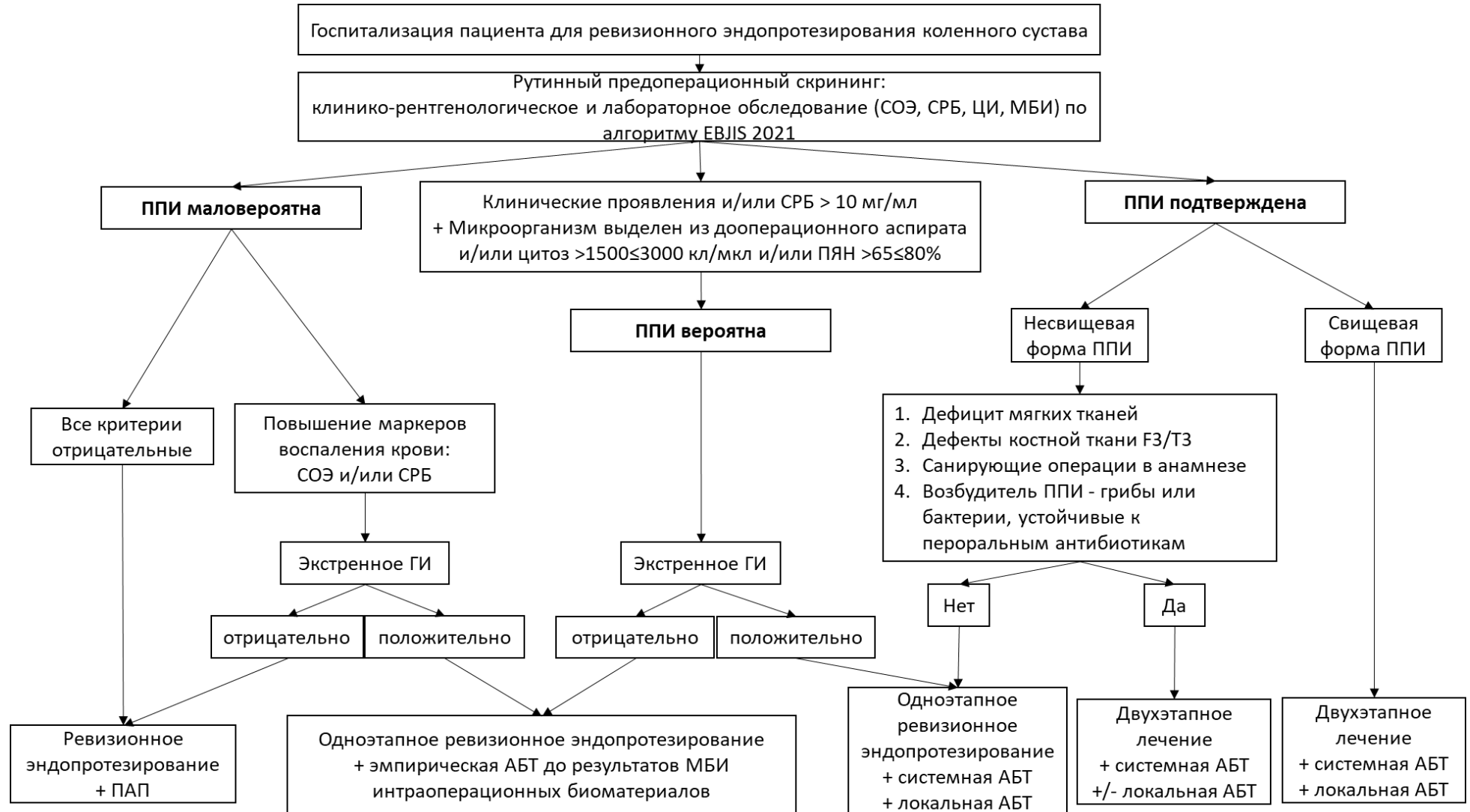


Рис. 4. Алгоритм выявления латентной ППИ коленного сустава и выбора тактики хирургического лечения

Примечания: ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика

ВЫВОДЫ

1. Выявление латентной перипротезной инфекции у 12,5% пациентов, поступивших для ревизионного эндопротезирования коленного сустава и имеющих отрицательные результаты микробиологического исследования дооперационного аспирата, демонстрирует нецелесообразность их использования в качестве единственного критерия для исключения возможного латентного течения инфекционного процесса у профильных пациентов, а из интраоперационных биоматериалов наибольшее значение имеет исследование тканевых биоптатов, которое статистически значимо увеличивало шансы выделения диагностически значимого возбудителя (ОШ=5,6; 95% ДИ 1,2–26,4).

2. Проведение экстренного гистологического исследования свежезамороженных перипротезных тканей позволило увеличить диагностическую чувствительность комплексного рутинного скрининга на наличие латентной перипротезной инфекции с 11,1% до 71,4%, а наибольшее значение данная методика имела в случаях, когда у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования КС, было выявлено повышение дооперационного уровня СРБ и/или СОЭ при отсутствии других критериев наличия ППИ.

3. Наличие свищевого хода у пациента с ППИ КС было прогностически неблагоприятным фактором исхода лечения и в 4 раза (ОР=3,957; 95% ДИ 0,073–0,875, $p=0,04$) повышало риск развития рецидива, при этом свищевая форма ППИ в сравнении с несвищевой характеризовалась значимым снижением эффективности каждого этапа лечения: санации – на 14,7% ($p=0,04$), ревизионного эндопротезирования – на 20,1% ($p=0,002$) с общей эффективностью двухэтапного лечения 60% и 90% соответственно ($p<0,001$).

4. Предложенный оригинальный способ профилактики рецидива перипротезной инфекции, основанный на интраартикулярном введении антимикробной композиции в комбинации с иммуномодулирующей терапией, позволил достичь купирования инфекционного процесса у 84,8% пациентов проспективной группы, в том числе у 76,9% со свищевой и у 90% с несвищевой формами перипротезной инфекции.

5. Сформулированные и обоснованные собственными исследованиями рекомендации по совершенствованию алгоритма диагностической программы выявления латентного инфекционного процесса у пациентов, поступающих для ревизионного эндопротезирования коленного сустава, включающие дифференцированный подход к использованию экстренного гистологического исследования интраоперационного биоматериала, продемонстрировали снижение частоты неблагоприятных исходов лечения пациентов, поступивших для ревизионного эндопротезирования коленного сустава с отсутствием явных признаков перипротезной инфекции с 11% до 2,9%.

6. Предложенные на основании полученных результатов рекомендации по оптимизации тактики лечения пациентов с хронической ППИ коленного сустава путем применения оригинального способа профилактики рецидивов позволили на 21,3% повысить эффективность лечения пациентов со свищевой формой ППИ за счет снижения частоты неблагоприятных исходов с 40% до 18,7%, а также выполнить одноэтапную замену эндопротеза у 47,8% пациентов с несвищевой формой ППИ, в том числе вызванной трудными для эрадикации возбудителями или микробными ассоциациями, а так же достичь 90,9% эффективности купирования инфекции, сопоставимой с двухэтапным лечением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления латентного течения ППИ области коленного сустава или ее рецидива целесообразно использовать комплексное обследование пациентов, включающее определение СОЭ и уровня СРБ крови, цитологическое и микробиологическое исследование дооперационного аспирата, интраоперационного биоматериала (аспират, тканевые биоптаты, удаленная конструкция), гистологическое исследование (плановое или при наличии показаний – экстренное), так как ни один из методов в отдельности не обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью одновременно.

2. Проведение экстренного гистологического исследования свежезамороженных перипротезных тканей целесообразно в случаях, когда к

моменту выполнения ревизионного ЭП КС нельзя полностью подтвердить отсутствие или исключить наличие латентного инфекционного процесса, полученные данные о возможной инфекции в совокупности с результатами дооперационного обследования позволят своевременно изменить тактику хирургического вмешательства и/или послеоперационного ведения пациента.

3. При соответствии результатов дооперационного скрининга критериям вероятной ППИ рекомендуется интраоперационно выполнить экстренное гистологическое исследование перипротезных тканей, что в большинстве случаев позволит верифицировать диагноз (чувствительность комплексного скрининга на ППИ с гистологическим исследованием – 71,4%, специфичность – 95,1%) и изменить тактику лечения при выявлении активного инфекционного процесса.

4. При соответствии результатов дооперационного скрининга критериям вероятной ППИ и невозможности выполнения экстренного гистологического исследования перипротезных тканей целесообразно рассматривать данный случай как наличие латентной инфекции и выполнить одноэтапное ревизионное эндопротезирование с назначением эмпирической системной АБТ с ее последующей коррекцией или отменой после получения результатов микробиологического исследования интраоперационных биоматериалов.

5. Разработанный нами способ местной антибактериальной профилактики рецидива (RU №2757263 С1) целесообразно использовать при одноэтапном методе лечения пациентов с хронической несвищевой формой ППИ, в том числе вызванной трудными для эрадикации возбудителями или микробными ассоциациями, для создания эффективной концентрации антибактериальных препаратов в области хирургического вмешательства в течение первых трех суток после операции.

6. Для улучшения результатов лечения пациентов со свищевой формой ППИ на этапе санации может быть рекомендован оригинальный способ местной антибактериальной профилактики рецидива (RU №2757263 С1) с иммуномодулирующей терапией, продемонстрировавший снижение доли пациентов с неблагоприятным исходом лечения более чем в 2 раза.

7. Предложенный и обоснованный нами усовершенствованный алгоритм диагностической программы выявления ППИ у пациентов, нуждающихся в ревизионном эндопротезировании коленного сустава, а также рекомендации по применению оригинального способа профилактики рецидива ППИ обеспечили сокращение частоты рецидивов инфекционного процесса у пациентов проспективной группы, что позволяет рекомендовать их для клинического применения с целью улучшения эффективности диагностики и результатов лечения.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Свищевая и несвищевая формы перипротезной инфекции коленного сустава: исходы лечения / П.М. Преображенский, С.А. Божкова, А.Н. Пантелеев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2020. Т. 26, № 4. С. 21-31.

2. Возможности выявления латентной ППИ при ревизионном эндопротезировании коленного сустава / А.Н. Пантелеев, С.А. Божкова, П.М. Преображенский, А.В. Каземирский // Гений ортопедии. – 2021. Т. 27, № 5. С. 562-569.

3. Диагностика перипротезной инфекции при ревизионном эндопротезировании коленного сустава: обзор литературы / А.Н. Пантелеев, С.А. Божкова, П.М. Преображенский // Гений ортопедии. – 2022. Т. 28, № 5. С. 106-120.

4. Экстренное гистологическое исследование в диагностике перипротезной инфекции при ревизионном эндопротезировании коленного сустава / А.Н. Пантелеев, С.А. Божкова, Р.М. Тихилов [и др.] // Гений ортопедии. – 2023. Т. 29, № 2. – С. 180-189.

5. Патент РФ на изобретение RU 2757263 C1 Способ местной антибактериальной профилактики рецидива при одноэтапном ревизионном эндопротезировании у пациентов с перипротезной инфекцией / Артюх В.А., Божкова С.А., Пантелеев А.Н., [и др.] – заявл. 18.03.2021; опубл. 12.10.2021, Бюл. № 29.