

ГАДЖИМАГОМЕДОВ

Магомед Шамильевич

РАЗРАБОТКА АНТИМИКРОБНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ
ИМПРЕГНАЦИИ ЦЕМЕНТНЫХ СПЕЙСЕРОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ
САНИРУЮЩЕГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ОБЛАСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО
СУСТАВА

3.1.8. Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

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 профессор **Божкова Светлана Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Ермаков Артем Михайлович – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Клиника костно-суставной инфекции (гнойной остеологии), руководитель.

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 – ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Защита состоится «16» сентября 2025 года в 13.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, дом 8).

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

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета 99.0.008.02

доктор медицинских наук



Денисов А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время эндопротезирование (ЭП) тазобедренного сустава (ТБС) считается одним из наиболее эффективных методом лечения целого ряда ортопедических заболеваний и травм (Загородний Н.В. соавт., 2013. Vozic K.J. et al., 2017), В связи с чем число таких операций ежегодно возрастает во всех экономически развитых странах. В Российской Федерации в последние годы наблюдается ежегодный рос количества таких вмешательств на 7% – 11%. (Шубняков И.И. с соавт., 2019). С увеличением числа первичных операций ЭП ТБС растет и количество пациентов с перипротезной инфекции (ППИ), которая является одним из наиболее серьезных осложнений операций по замене крупных суставов (Moore A.J. et al., 2015, Тихилов Р.М. с соавт., 2024). ППИ характеризуется высокой социальной значимостью из-за длительности лечения, высокой частоты рецидивирования, необходимости повторных операций, что ведету к ухудшению качества жизни пациентов и высоким финансовым затратам системы здравоохранения (Павлов В.В. с соавт., 2019, Божкова С.А. с соавт., 2023).

Наиболее широко применяемой тактикой лечения пациентов с хронической ППИ является двухэтапное ревизионное ЭП ТБС с удалением инфицированного эндопротеза и установкой цементного спейсера, импрегнированного антибактериальными препаратами на первом (санирующем) этапе (Лю Бо с соавт., 2014, Ключин Н.М. с соавт., 2014). После купирования инфекционного процесса выполняют второй этап, в ходе которого удаляют цементный спейсер и реимплантируют постоянный эндопротез (Тихилов Р.М. с соавт., 2024). Результат лечения считают успешным при полном устранении симптомов инфекционного воспаления и восстановлении функции конечности (Diaz-Ledezma S. et al., 2013). Однако частота развития рецидивов ППИ при двухэтапном методе лечения остается высокой (Лю Бо с соавт., 2014, Ермаков А.М. с соавт., 2018), что определяет необходимость дальнейшего изучения и совершенствования подходов к лечению профильных пациентов.

Степень разработанности темы исследования.

Установка антимикробного спейсера решает две основные задачи: создание локального депо антибиотиков (АБ) и заполнение обширных дефектов формирующихся после удаления эндопротеза (Мурылев, В.Ю. с соавт., 2013, Ахтямов И.Ф. с соавт., 2014). Для создания локального депо костный цемент (КЦ) дополнительно смешивают (импрегнируют) различными антибактериальными препаратами (Anagnostakos K. et al., 2017.). Несмотря на широкое применение АМС во всем мире, известно, что антибиотики выделяются только из внешнего слоя цемента толщиной 100 мкм (Wang Z. et al., 2017) с максимальным выходом в течение первых 24-48 часов, а в последующая следовая элюция препаратов не обеспечивает достижение их эффективной концентрации в отношении микробных возбудителей (, Gasparini G. et al., 2014, Kendoff D. et al., 2016, Божкова С.А. с соавт., 2016). . По окончании антимикробной активности на цементном спейсере могут адгезироваться бактериальные клетки, с последующим формированием биопленок, что в ряде случаев может приводить к рецидиву инфекционного процесса (Божкова С.А. с соавт., 2021). Необходимо учитывать, что импрегнация дополнительных компонентов в состав КЦ может нарушать процесс полимеризации и изменять прочностные свойства материала, что может ухудшать фиксирующие свойства КЦ.

Для повышения и продления антимикробной активности разрабатывают разные методы и подходы. Одним из возможных методов является повышение пористости костного цемента, но в настоящее время крупнопористый КЦ в РФ не зарегистрирован. Для увеличения пористости костного цемента используют желатин, керамические гранулы и CaCO₃ (Wu K. et al., 2016, Chen L. et al., 2019, Voelch S.P. et al., 2018). Однако данные методитики не нашли широкого применения в клинической практике. Также одним из способов повышения и продления антимикробной активности может быть использование преформированных спейсеров (Квиникадзе Г.Э. с соавт., 2019, Линник С.А. с соавт., 2021). Но, несмотря на пролонгированный антибактериальный эффект, данный вид спейсеров редко используется ввиду его высокой стоимости,

ограниченности размеров при подборе конструкции, а также возможных послеоперационных осложнений, таких как миграция спейсера, переломы.

Для интраоперационной импрегнации спейсеров в подавляющем большинстве случаев применяют ванкомицин (Наке М.Е. et al., 2015). Однако данный антибиотик является препаратом узкого спектра действия, включающего только грамположительные бактерии, таким образом, когда в этиологии ППИ участвуют грамотрицательные бактерии, а это около 8-12% случаев (Martínez-Pastor J.C. et al., 2009), локальная терапия остается неэффективной, что требует разработки новых методов для создания спейсеров с пролонгированным антимикробным эффектом в отношении широкого спектра бактерий.

В эксперименте применение комбинации ванкомицина с высокодисперсным серебром (ВД-Ag) обеспечило существенное пролонгирование (до 34 сут.) антимикробной активности образцов КЦ, что эффективно препятствовало формированию микробных биопленок на его поверхности (С.А. Божкова с соавт., 2021). Однако клиническая эффективность данной методики к настоящему времени еще не установлена.

Таким образом, необходимость разработки новых методов придания цементным спейсерам пролонгированной антимикробной активности в отношении широкого спектра возбудителей ППИ для повышения эффективности saniрующего этапа определила цель нашего исследования.

Цель исследования: Повысить эффективность saniрующего этапа двухэтапного лечения пациентов с ППИ ТБС за счет разработки научно обоснованного подхода к выбору антимикробных препаратов для дополнительной импрегнации цементных спейсеров.

Задачи исследования:

1. Ретроспективно за период 2018-2020 оценить соответствие антимикробных препаратов, использованных для импрегнации цементных спейсеров, выделенным из интраоперационно забранного материала возбудителям ППИ.

2. Провести ретроспективный сравнительный анализ исходов санирующих этапов в зависимости от соответствия или несоответствия выявленного возбудителя и антимикробного препарата в составе КЦ.

3. Оценить в эксперименте *in vitro* спектр и длительность антимикробной активности костного цемента и возможность предупреждения формирования микробных биопленок ведущими возбудителями ППИ при его импрегнации серебросодержащим препаратом в сочетании с различными антибиотиками.

4. Изучить прочностные характеристики костного цемента в зависимости от импрегнирующих его препаратов.

5. Провести клиническую апробацию цементных спейсеров, импрегнированных наиболее активными по результатам проведенного исследования составами, сравнить исходы санирующего этапа лечения ППИ в сравнении с ретроспективной группой и сформулировать рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с ППИ в области ТБС.

Научная новизна исследования.

1. Получены новые сведения о частоте соответствия выявленных возбудителей перипротезной инфекции спектру активности антибиотика в составе спейсера.

2. Впервые на отечественном материале показано, что значительно чаще грамотрицательные возбудители выделяются в составе микробных ассоциаций, в сравнении с грамположительными бактериями.

3. На основе экспериментального исследования показано, что препарат высокодисперсного серебра в составе костного цемента не демонстрирует прямого антимикробного действия, но в дозе 10 масс% способствует элюции добавленных антибиотиков, за счет чего увеличивается продолжительность антимикробной активности образцов.

4. Предложенная новая композиция антимикробных препаратов успешно апробирована в клинике и позволила включить её в рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с хронической ППИ ТБС.

Практическая значимость диссертационной работы.

1. Установленное отсутствие влияния стандартной тактики импрегнации антимикробного спейсера ванкомицином в дозе 10 масс% на эффективность купирования ППИ, обусловленной грамположительными бактериями, делает её дальнейшее широкое применение нецелесообразным.

2. Полученные сведения о клинически значимом улучшении эффективности купирования ППИ, обусловленной грамположительными бактериями, при импрегнации цементного спейсера комбинацией ванкомицина и препарата серебра, позволили включить её применение в рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с хронической ППИ ТБС.

3. Определены показания для применения в составе цементного спейсера комбинации ванкомицина, препарата серебра и азтреонама, которая в ходе клинической апробации позволила снизить частоту развития рецидивов наиболее сложной для купирования грамотрицательной инфекции в 2,4 раза.

4. Полученные сведения о положительном влиянии на результаты санлирующего этапа лечения пациентов с хронической ППИ ТБС разработанных составов антимикробных препаратов позволили сформулировать рекомендации по совершенствованию комплексного лечения профильных пациентов.

Методология и методы исследования.

Проведенное диссертационное исследование носило клинико-экспериментальный характер и включало два взаимосвязанных раздела. Клинический раздел состоял из ретроспективной и проспективной частей исследования. В ходе ретроспективного анализа материалов медицинской документации пациентов с хронической ППИ в области ТБС была изучена эффективность купирования инфекционного процесса после первого этапа хирургического лечения с установкой антимикробного цементного спейсера с добавлением 10 масс% ванкомицина.

Полученные результаты позволили спланировать и выполнить экспериментальный раздел исследования. В ходе него были отобраны оптимальные составы комбинации антимикробных препаратов,

обеспечивающие при добавлении в костный цемент пролонгированную антимикробную активность.

Перспективная часть диссертационной работы включала сравнительный анализ среднесрочных результатов лечения двух групп пациентов, которым был установлен антимикробный спейсер с добавлением препарата серебра. Группы различались по составу антибиотиков в составе цементного спейсера. Полученные результаты позволили сформулировать клинические рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с перипротезной инфекцией в области тазобедренного сустава, а также уточнить перспективность использования наиболее эффективных по результатам экспериментов *in vitro* комбинаций антимикробных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Широко применяемая практика добавления 10 масс% ванкомицина в состав гентамицин-содержащего костного цемента не позволяет повысить клиническую эффективность saniрующего этапа лечения пациентов с хронической ППИ, обусловленной чувствительными к данному антибиотику возбудителями.

2. Установленное *in vitro* увеличение активности образцов костного цемента, импрегнированных ванкомицином и препаратом серебра (по 10 масс%), обеспечит эффективную эрадикацию грамположительных бактерий в инфекционном очаге, что приведет к снижению частоты развития рецидивов ППИ, обусловленных данными возбудителями.

3. Применение в составе цементного спейсера новой комбинации ванкомицина (5 масс%) с высокодисперсным серебром и азтреонамом (по 10 масс%), может обеспечить повышение клинической эффективности комплексного лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией, обусловленной грамотрицательными бактериями, в том числе в составе микробных ассоциаций, за счет снижения частоты рецидивирования инфекционного процесса после saniрующего этапа.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Выводы и рекомендации диссертационной работы основаны на анализе 178 профильных научных публикаций и результатах собственного клинического исследования, в ходе которого были проанализированы результаты обследования и комплексного лечения 250 пациентов в клинике НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена. Полученные данные были проанализированы с применением адекватных статистических методов. Таким образом, результаты выполненного диссертационного исследования представляются достоверными, а сформулированные выводы – обоснованными.

Основные положения проведенного диссертационного исследования были доложены на общероссийских научных конференциях: XIII Научно-практическая конференция «Илизаровские чтения» (Курган, 2023), II Межрегиональная научно-практическая конференция «Колокольцевские чтения. Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии» (Н. Новгород, 2023), XVI Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндопротезирования крупных суставов» (Чебоксары, 2025).

По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований.

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

Личное участие автора в получении результатов.

Диссертант самостоятельно выполнил анализ профильной отечественной и зарубежной научной литературы для обоснования цели и задач диссертационного исследования, лично формировал образцы костного цемента для проведения экспериментального исследования, провел анализ полученных результатов и сформулировал соответствующие обоснования модификации схемы периоперационного ведения пациентов изученного профиля. В ходе

клинической части диссертационного исследования автор отобрал профильных пациентов, лично участвовал в качестве оператора или ассистента в большей части проведенных операциях по установке антимикробных цементных спейсеров, провел контрольные осмотры пациентов на всех сроках наблюдения, проанализировал рентгенограммы, выполнил телефонные опросы пациентов, а также провел статистическую обработку полученных количественных данных. Им также были сформулированы выводы и практические рекомендации диссертационной работы, написан текст диссертации. Помимо этого, диссертант принимал активное участие в подготовке публикаций и выступал с научными докладами по результатам проведенных исследований.

Объем и структура диссертации.

Материалы диссертационного исследования представлены на 144 страницах текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 14 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 178 источников: из них 29 – отечественных и 149 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В первой главе диссертационной работы представлен анализ научных публикаций по проблеме лечения пациентов с хронической ППИ в области ТБС, являющейся, по мнению авторов проанализированных работ, одной из самых тяжело поддающихся лечению патологией. Двухэтапное ревизионное эндопротезирование в настоящее время считают методом выбора при лечении данной когорты пациентов. Формирование локального депо антибиотика

является ключевым звеном при выполнении saniрующего этапа двухэтапного лечения ППИ, наряду с радикальной хирургической обработкой очага инфекции и длительной антибактериальной терапией. Однако частота неблагоприятных исходов остается высокой и существенно зависит от этиологии инфекционного процесса. Необходимость разработки новых методов придания цементным спейсерам пролонгированной антимикробной активности в отношении широкого спектра возбудителей ППИ для повышения эффективности saniрующего этапа лечения определило цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационной работы, включавшей клинический (ретро- и проспективную части) и экспериментальный разделы.

Ретроспективное клиническое исследование выполнено на основе данных медицинской документации 112 пациентов (группа 1), проходивших лечение в отделении гнойной хирургии №4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена (рис.1). В анализ были включены пациенты с первичной санацией в объеме: удаление эндопротеза и установка антимикробного спейсера из полиметилметакрилата (ПММА) с добавлением ванкомицина, с наличием результатов микробиологического исследования (МБИ) материалов, забранных до операции (аспираты, тканевые биоптаты) и/или интраоперационно (тканевые биоптаты и удаленные конструкции). Критериями невключения были наличие острой перипротезной инфекцией, системной воспалительной реакции, сепсиса. Критерии исключения: наличие очага инфекции другой локализации, требующего дополнительных медицинских назначений (пневмония, сепсис и др.), отсутствие информации об исходе лечения. Проспективная часть клинического исследования основана на анализе исходов лечения 138 пациентов, которые были разделены на две группы в зависимости от антимикробной комбинации в составе спейсера. В группу 2 было включено 111 профильных пациентов с ППИ в области ТБС, которым в отделении гнойной хирургии №4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в ходе выполнения первого этапа двухэтапного хирургического лечения был установлен антимикробный спейсер из КЦ, импрегнированного комбинацией ванкомицина с металл-полимерной

композицией, содержащей высокодисперсное металлическое серебро и поливинилпирролидон (Повиаргол, ФГУП «СКТБ «Технолог», Россия). В группу 3 было включено 27 пациентов с наличием Грам(-) бактериями в этиологии ППИ, был установлен антимикробный спейсер с наиболее эффективным в отношении Грам(-) бактерий составом антибактериальных препаратов, определенным по результатам экспериментального исследования.

Все группы были сопоставимы по половозрастному составу. Во всех группах женщины незначительно преобладали над мужчинами ($p > 0,05$)

В ходе исследования оценивали пол, возраст пациента, продолжительность инфекционного процесса на момент индексной операции, количество лейкоцитов, уровень СРБ и СОЭ в крови при поступлении и на 5-7-е сутки после операции, вид возбудителя, соответствие результатов МБИ до- и интраоперационных образцов, исходы лечения и срок развития рецидива.

За удовлетворительный исход принимали отсутствие признаков рецидива ППИ после второго этапа лечения (реимплантации ЭП) или «жизнь со спейсером» без развития признаков инфекционно-воспалительного процесса в течение 1-го года после saniрующего этапа. Неблагоприятным исходом считали развитие рецидива в течение 1-го года после saniрующей операции или после reimплантации ЭП, а также летальный исход в связи с генерализацией инфекционного процесса, в течение срока наблюдения.

Схема распределения пациентов на группы и подгруппы для проведения исследования представлена на рисунке 1. Основным группировочным признаком был состав комбинаций для импрегнации цементного спейсера, в соответствии с которым были выделены группы 1, 2 и 3. Кроме того был проведен субанализ исходов saniрующего этапа лечения в зависимости от этиологии ППИ. Подгруппы 1.1 и 2.1 включали пациентов с ППИ, возбудители которой входили в спектр активности ванкомицина. Подгруппы 1.2 и 2.2 включали пациентов с ППИ, возбудители которой были неизвестны или не входили в спектр ванкомицина. Подгруппы 1.3, 2.3 и группа 3 включали пациентов с Грам(-) бактериями в этиологии ППИ, в том числе в составе микробных ассоциаций. Сравнение эффективности лечения пациентов группы 3 выполняли только с подгруппой 2.3 в связи высоким уровнем устойчивости к антибиотикам

грамотрицательных бактерий, которая привела к изменению стандартных схем стартовой антибактериальной терапии в сравнении с группой 1.

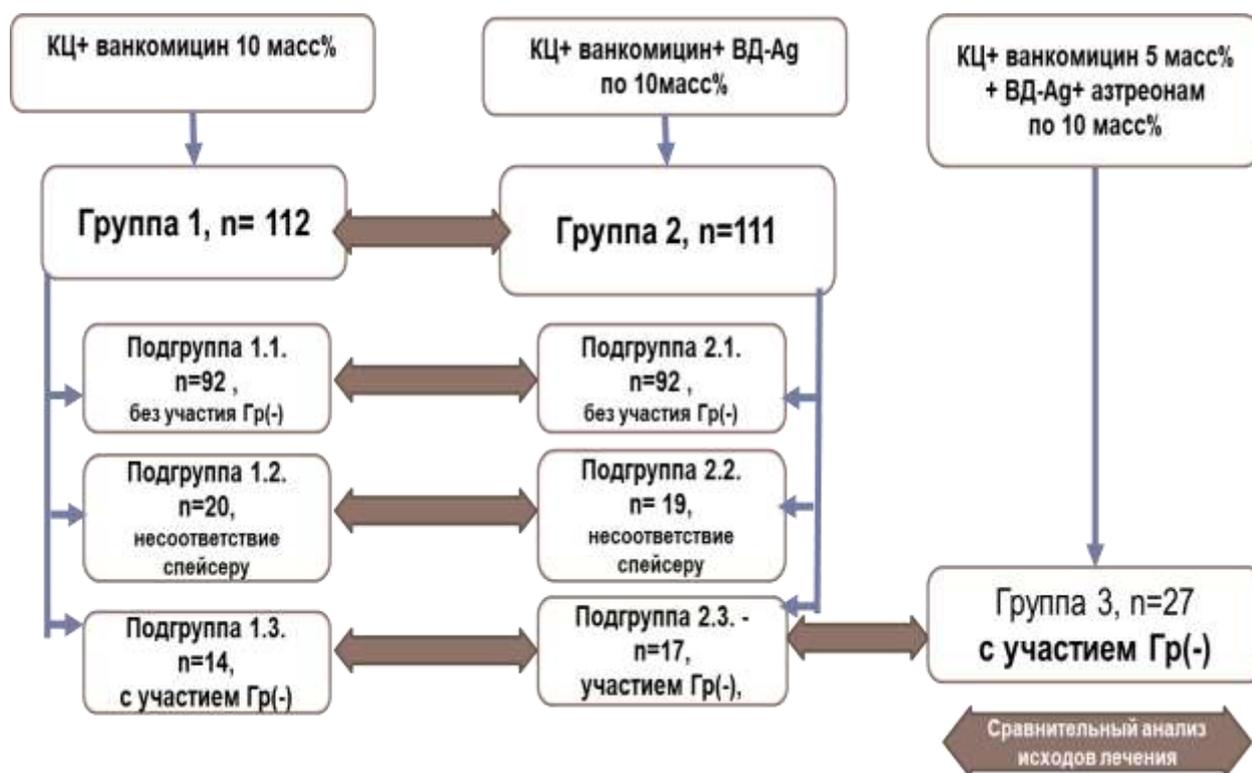


Рис. 1 Схема сравнительного анализа клинической части исследования

В экспериментальной части исследования были изучены антимикробная и антибиопленочная активность образцов костного цемента на основе полиметилметакрилата, содержащего 4,22% гентамицина (DePuy CMW 3 Gentamicin (DePuy Synthes)), с добавлением различные комбинации антимикробных препаратов. Далее были изучены прочностные характеристики и пористость образцов костного цемента, импрегнированных наиболее активными комбинациями.

В разработку наиболее активных в отношении ведущих возбудителей ППИ комбинаций были включены антибиотики, сохраняющие свою активность в процессе полимеризации КЦ: ванкомицин, азтреонам, меропенем, фосфомицин, амикацин, цефтазидим и повиаргол. Кроме того, были приняты во внимание результаты уже опубликованных научных исследований и одним из компонентов большинства комбинаций был препарат высокодисперсного серебра (ВД-Аг) - «Повиаргол» (ООО «Технолог», Россия, ЛСР-008192/08-161008). Всего было изучено 20 различных составов КЦ в виде бусин, в том

числе один контрольный и 19 – с добавлением от 1 до 3 различных антимикробных препаратов (табл.1). Суммарная доля исследуемых добавок в составе КЦ составляла 10- 25 масс.%.

Таблица 1

Комбинации антимикробных препаратов, исследуемые в составе костного цемента

	АБ1	АБ 2	ВД-Ag
1	-	-	-
2	Фосфомицин 10 Масс%	-	-
3	Меропенем 10 Масс%	-	-
4	Амикацин 10 Масс%	-	-
5	Ванкомицин 10 Масс%	-	-
6	Ванкомицин 5 Масс%	цефтазидим 5 масс%	5 масс%
7	Ванкомицин 5 Масс%	меропенем 5 масс%	5 масс%
8	Ванкомицин 2,5 Масс%	фосфомицин 10 масс%	5 масс%
9	Фосфомицин 10 Масс%	-	5 масс%
10	Фосфомицин 10 Масс%	-	10 масс%
11	Ванкомицин 10 Масс%	-	10 масс%
12	Ванкомицин 2,5 Масс%	фосфомицин 10 масс%	10 масс%
13	Ванкомицин 5 Масс%	фосфомицин 5 масс%	10 масс%
14	Ванкомицин 10 Масс%	фосфомицин 2,5 масс%	10 масс%
15	Амикацин 10 Масс%	-	10 масс%
16	Фосфомицин 5 Масс%	амикацин 10 масс%	10 масс%
17	Меропенем 10 Масс%	-	10 масс%
18	Ванкомицин 5 Масс%	меропенем 5 масс%	10 масс%
19	Азтреонам 10 Масс%	-	10 масс%
20	Ванкомицин 5 Масс%	азтреонам 10 масс%	10 масс%

Статистический анализ проводили с использованием программы Past, версия 4.15, 2023 (Норвегия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних (M_{cp}) и 95% доверительного интервала (95% ДИ), в остальных случаях количественные данные представляли с помощью медианы (M_e) и межквартильного интервала (МКИ). Сравнение двух групп по количественному показателю с нормальным распределением выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения различия анализировали с применением U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей выполняли с помощью точного критерия Фишера, критерия хи-квадрат. Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Для определения взаимосвязи исхода и изучаемого фактора рассчитывали отношение шансов (ОШ) с определением 95% ДИ. Значимость взаимосвязи считали доказанной при нахождении 96%ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В **третьей главе** представлены результаты ретроспективного исследования влияния локальной антибактериальной терапии на эффективность купирования инфекционного процесса в ходе комплексного лечения 112 пациентов с хронической ППИ ТБС (группа 1).

Установлено, что в группе 1 только в 47,3% (53 из 112) случаев результаты микробиологического исследования до- и интраоперационных материалов полностью совпадали, в 14,3% случаев (16 из 112) результаты совпадали частично, а в 38,4% (43 из 112) случаев выявлено полное несоответствие возбудителей. Кроме того, доля пациентов с полимикробной инфекцией, установленной в результате МБИ интраоперационных материалов, более чем в 8 раз превышала таковую по результатам исследования дооперационного материала и составила соответственно 27,7% (31 из 112) и 4,5% (5 из 112) ($p < 0,001$), (ОШ 8,190, ДИ95% 3,050- 21,991). При этом Грам(-) бактерии чаще выделялись в составе микробных ассоциаций, чем Грам(+): соответственно в 42,8% (6 из 14) и 25,5% (25 из 98) случаев ($p = 0,057$).

Полученные в ходе реализации ретроспективной части исследования результаты не продемонстрировали какого-либо влияния дополнительной импрегнации цементного спейсера ванкомицином на улучшение результатов

комплексного лечения пациентов группы 1 с ППИ, которая была вызвана чувствительными к данному антибиотику возбудителями. Этиология ППИ по данным МБИ интраоперационных биоматериалов соответствовала спектру действия антибиотиков в составе спейсера у 82,1% пациентов (подгруппа 1.1), при этом частота рецидивов в данной подгруппе составила 22,8%, что было сопоставимо с аналогичным показателем – 25% у пациентов подгруппы 1.2. с ППИ, обусловленной возбудителями, устойчивыми к антибиотикам в составе спейсера. Выявленное несоответствие возбудителей, выделенных из до- и интраоперационных биоматериалов, в почти половине случаев свидетельствует о нецелесообразности рассматривать дооперационные результаты микробиологического исследования как окончательно установленную этиологию ППИ и основываться только на них при выборе препаратов для импрегнации спейсеров.

В четвертой главе диссертации представлены результаты экспериментального исследования антимикробных свойств и прочностных свойств образцов костного цемента с добавлением различных антимикробных препаратов и их комбинаций. Всего было проведено три серии экспериментов.

Первая серия экспериментов не позволила установить значимое влияние на продолжительность и спектр активности образцов КЦ при добавлении одного антимикробного препарата в дозе 10 масс.%. Во второй серии экспериментов также не было получено существенного положительного эффекта при импрегнации КЦ различными антибиотиками в сочетании с ВД-Аг в дозе 5 масс.%. В этой серии экспериментов диапазон суммарной доли тестируемых комбинаций составил 15 – 17,5%.

В третьей серии исследовали комбинации антибиотиков с ВД-Аг в дозе 10 масс.%, суммарная доля которых составляла 20–25%. Несмотря на большую массовую долю добавленных в костный цемент препаратов, только несколько сочетаний продемонстрировали длительную антимикробную активность в отношении тестовых штаммов бактерий (рис.2).

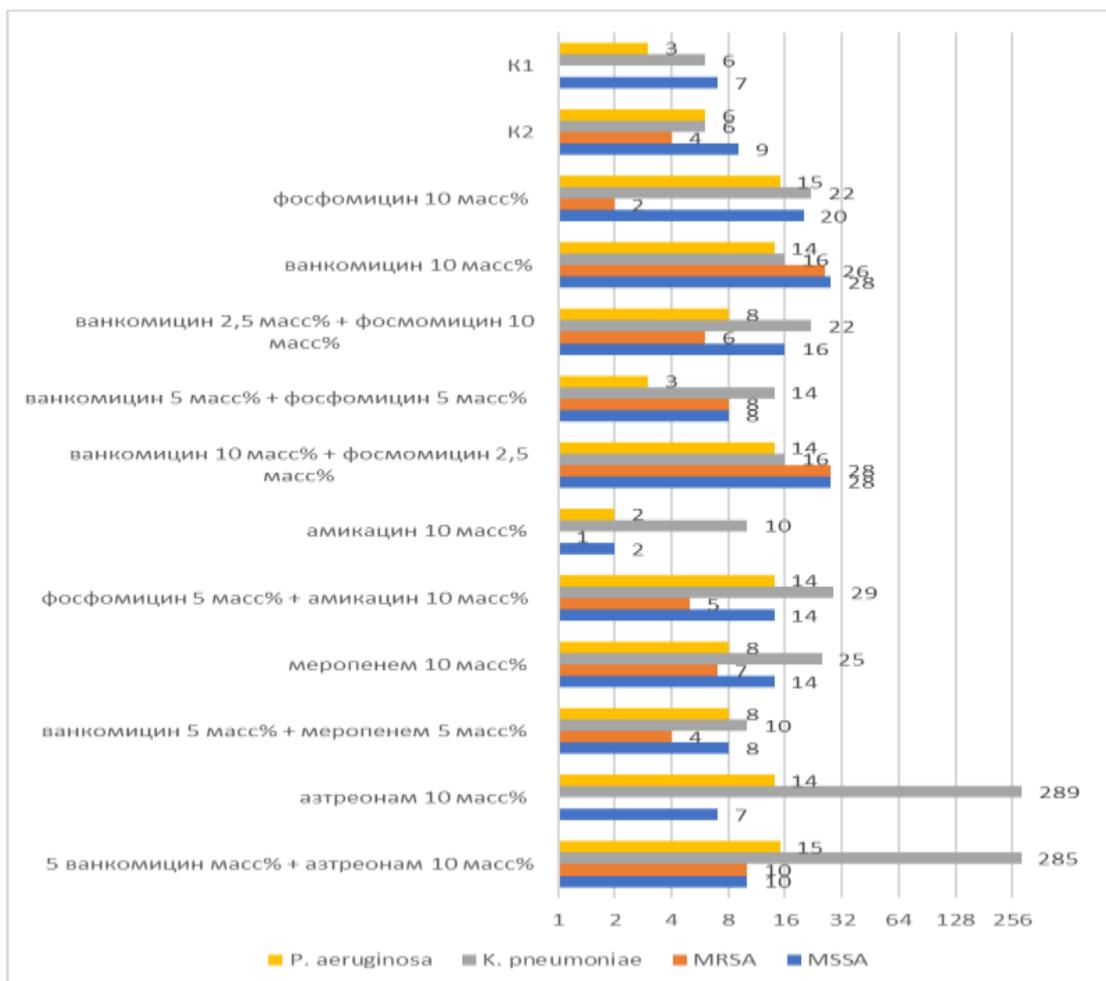


Рис. 2 Длительность антимикробной активности образцов костного цемента импрегнированных ВД-Аг в дозе 10 масс.% в сочетании с различными антибиотиками.

Практически одинаковые результаты по продолжительности активности в отношении всех 4 штаммов бактерий были получены для комбинаций ВД-Аг (10 масс.%) с ванкомицином (10 масс.%) и сочетания аналогичной дозы ванкомицина с фосфомицином (2,5 масс.%). Обе комбинации активно подавляли рост MSSA и MRSA до 4 недель, а *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* – порядка 2 недель. Полученные результаты экспериментального исследования позволили рассматривать комбинацию ВД-Аг (10 масс.%) с ванкомицином (10 масс.%) как наиболее рациональную для применения в ходе saniрующих операций пациентам с впервые выявленной ППИ, т.к. именно стафилококки являются её ведущими возбудителями. Наиболее длительная активность в отношении грамотрицательных возбудителей была установлена у комбинации ВД-Аг (10 масс.%) с азтреонамом (10 масс.%) и ванкомицином (5 масс.%).

Несмотря на значимое снижение предела прочности на растяжение, деформационно-прочностные свойства на изгиб и сжатие у образцов костного цемента, импрегнированных данной комбинацией, были сопоставимы с контрольными образцами из гентамицин-содержащего костного цемента.

В пятой главе проведен сравнительный анализ лечения пациентов групп 1 и 2, также подгрупп 1.1 и 2.1. Сравнительный анализ показал, что в группе 2 только в 56,7% (63 из 111) случаев результаты микробиологического исследования до- и интраоперационных материалов полностью совпадали, в 13,5% случаев (15 из 111) результаты совпадали частично, а в 28,8% (32 из 111) случаев выявлено полное несоответствие возбудителей, что значимо не отличалось от группы 1 ($p=0,131$). Дополнительная импрегнация антимикробного спейсера ванкомицином в сочетании с препаратом серебра позволила сократить частоту развития рецидивов ППИ в 1,3 раза в сравнении с группой 1 – с 23,6% до 17,1% ($p=0,257$). В сравнении с группой 1 применение ВД-Аг в составе КЦ позволило в 1,6 раз снизить долю рецидивов ППИ, вызванной с участием Грам(+) бактерий ($p=0,129$), а при монобактериальной ППИ доля рецидивов снизилась статистически значимо – с 26,1% до 10,3% ($p=0,012$). Участие в этиологии ППИ Грам (-) возбудителей при применении в составе спейсера ванкомицина и ВД-Аг повышало риск развития рецидива в 2,2 раза (ОР 2,235, 95%ДИ 0,973–5,134) в сравнении с инфекцией, вызванной только Грам(+) бактериями (рис 3). Установлено, что в группах 1 и 2 средний срок развития рецидивов был сопоставим и составил соответственно 2 месяца (МКИ 0-13,25) и 1 месяц (МКИ 0-9) ($p=0,565$).

Полученные результаты клинической апробации комбинации ванкомицина с препаратами ВД-Аг в составе костного цемента свидетельствуют об отсутствии самостоятельной антимикробной активности препарата ВД-Аг. Положительное влияние на клиническую эффективность купирования инфекционного процесса оказывает увеличение элюции антибиотика из костного цемента при его добавлении совместно с препаратом серебра, который служит своеобразным адьювантом.

В шестой главе проведен сравнительный анализ лечения пациентов с ППИ в области ТБС, вызванной грамотрицательными возбудителями.

Подгруппы сравнения были сопоставимы по поло-возрастному признаку. Доля пациентов с saniрующими операциями в анамнезе в группе 3 была в 1,5 раза больше ($p=0,283$) аналогичного показателя в подгруппе 2.3 и составила соответственно 51,8% (14 из 27) и 35,3% (6 из 17). В подгруппе 1.3 не было пациентов с рецидивирующим течением ППИ.

Установлено нарастание частоты выделения патогенов, характеризующихся высокой устойчивостью к антибиотикам и снижение чувствительных к ним штаммов бактерий. Доля *K. pneumoniae* статистически значимо ($p=0,038$) выросла с 4,7% в ретроспективной подгруппе 1.3 (период 2016-2018 гг.), до 26,7% в группе 3 (2024-2025 гг.). Штаммы *A. baumannii* в группе 3 выделялись в 4 раза чаще, чем в подгруппе 2.3 ($p=0,182$), а в ретроспективной подгруппе 1.3 таких штаммов вообще не было ($p=0,08$). При этом наблюдалось статистически значимое ($p=0,006$) снижение доли других представителей семейства энтеробактерий (*E. coli*, *Enterobacter cloacea* и др.) с 28,6% в ретроспективной подгруппе 1.3, до 4,4% в группе 3, доля *P.aeruginosa* в группе 3, также несколько снизилась в сравнении с подгруппами 1.3 и 2.3.

В целом у всех пациентов с ППИ, вызванной грамотрицательными бактериями, эффективность лечения составила 75,9%. В группе 3 по результатам опроса (осмотра) пациентов было выявлено 14,8 % (4 из 27) случаев развития рецидива ППИ, в то время как в подгруппе 2.3 неблагоприятный исход диагностировали в 2,4 ($p=0,115$) раза чаще – 35,3% (рис.3).

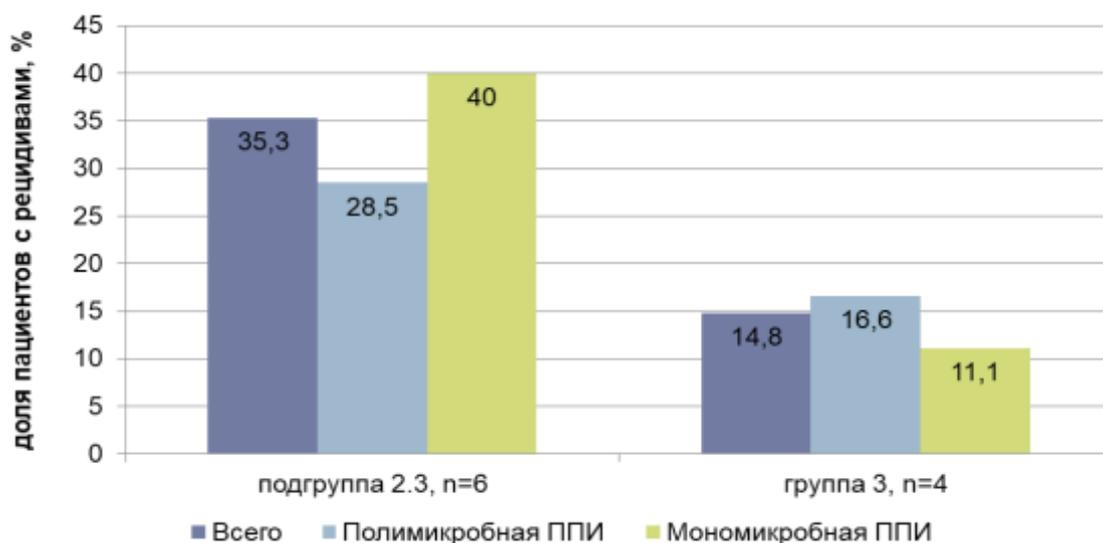


Рисунок 3. Частота развития рецидивов в исследуемых подгруппах в зависимости от моно- или полимикробного характера инфекции

Более углубленный анализ показал, что у пациентов с полимикробной ППИ неблагоприятные исходы были диагностированы в группе 3 в 16,6% (3 из 18) случаев, тогда как в подгруппе 2.3 28,5% (2 из 7) случаев ($p=0,505$) (рис. 3). При этом у пациентов с монобактериальной грамотрицательной инфекцией в группе 3 частота рецидивов хронической ППИ ТБС составила 11,1% (1 из 9), а в подгруппе 2.3 рецидивы были выявлены у 40% пациентов (4 из 10) ($p=0,154$). Средний срок манифестации рецидива составил 2,5 (МКИ 1,25-3,75) у пациентов группы 3 и 1 (1-11) и 5 месяцев (3,25-6,75) – в подгруппе 2.3 ($p>0,05$). Механических осложнений в виде миграции конструкции, вывиха или перелома спейсера диагностировано не было.

Полученные результаты позволили сформулировать рекомендации по совершенствованию комплексного лечения профильных пациентов с впервые выявленной ППИ (рис. 4) и с её рецидивирующей формой (рис 5).

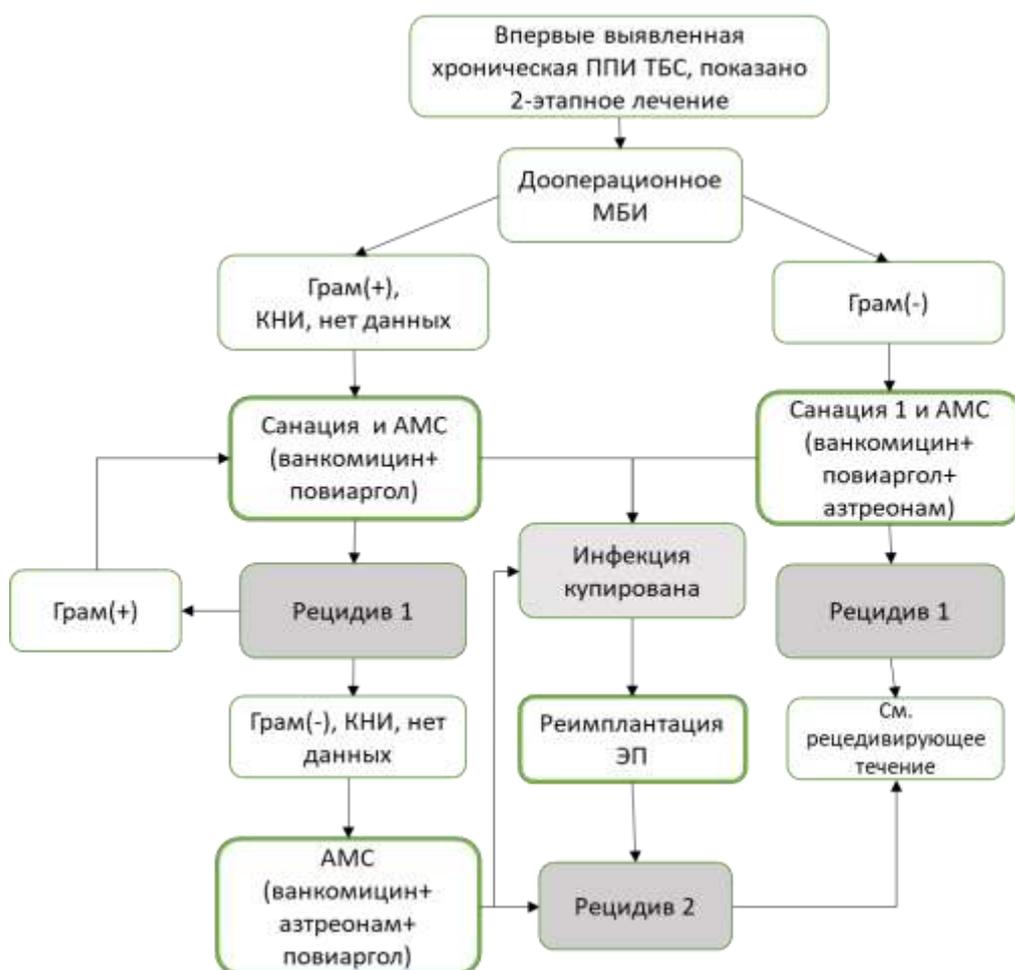


Рис. 4 Алгоритм выбора состава антимикробного спейсера на saniрующем этапе лечения пациентов с впервые выявленной ППИ в области ТБС



Рис. 5 Алгоритм выбора хирургической тактики на saniрующем этапе лечения пациентов с рецидивирующим течением ППИ в области ТБС

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

Выводы

1. Комплексное лечение профильных пациентов ретроспективной группы с применением стандартной практики добавления ванкомицина (10 масс.%) в состав гентамицин-содержащего костного цемента позволило достичь купирования инфекционного процесса после saniрующего этапа в 76,8% случаев, при этом в 17,5% случаев антимикробные препараты в составе цементных спейсеров не обеспечивали локальную этиотропную активность в отношении выделенных из интраоперационного материала грибов и грамотрицательных бактерий.

2. Частота развития рецидивов у профильных пациентов после saniрующего этапа лечения с применением ванкомицина (10 масс.%) в составе антимикробного спейсера не зависела от наличия или отсутствия соответствия

возбудителей ППИ спектру активности данного антибиотика и составила соответственно 22,8% и 25% ($p>0,05$), а при монобактериальной ППИ, обусловленной только грамположительными бактериями – 26,1%, что может быть обусловлено недостаточной элюцией ванкомицина из костного цемента.

3. Препарат высокодисперсного серебра не обладает самостоятельной антимикробной активностью в составе костного цемента, однако его применение в количестве 10 масс.% совместно с антибиотиками увеличивает элюцию последних, что подтверждается *in vitro* продлением антимикробной активности образцов, содержащих ванкомицин, в отношении MRSA и MSSA соответственно в 6,5 и 3 раза (до 4 недель), грамотрицательных возбудителей в 2,5 раза (до 2 недель), а при добавлении препарата серебра к ванкомицину (5 масс.%) и азтреонаму (10 масс.%) образцы подавляли рост *K. pneumoniae* до 285 суток.

4. Добавление предложенных комбинаций антимикробных препаратов суммарной долей 20–25% существенно не влияло ($p>0,05$) на предел прочности костного цемента при испытаниях на сжатие и изгиб, что обосновывает возможность их применения для импрегнации спейсеров. При этом значимое ($p<0,05$) снижение предела прочности на растяжение и установленный *in vitro* риск формирования микробных биопленок по окончании антимикробной активности образцов не позволяют рекомендовать использование данных комбинаций для цементной фиксации компонентов постоянного эндопротеза.

5. Разработанные комбинации антимикробных препаратов продемонстрировали клиническую эффективность в 83,3% случаев. Так, добавление в состав цементных спейсеров препарата серебра с ванкомицином позволило сократить частоту рецидивов ППИ с участием грамположительных бактерий в 1,6 раза ($p=0,129$), в том числе значимо в 2,5 раза ($p=0,012$) при монобактериальной инфекции, а применение комбинации с азтреонамом в 2,4 раза ($p=0,115$) снизило долю рецидивов инфекции, вызванной полирезистентными грамотрицательными бактериями и позволило у 85,2% пациентов купировать инфекционный процесс, несмотря на его рецидивирующее течение более чем в половине случаев.

6. Снижение частоты рецидивов инфекционного процесса с 27,2% в

ретроспективной группе до 16,7% в проспективной части исследования, а также отсутствие в изученной когорте пациентов механических осложнений со стороны спейсеров позволили сформулировать рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с хронической ППИ в области ТБС путем выбора хирургической тактики и состава антимикробной комбинации для импрегнации спейсера в зависимости от этиологии инфекции и количества санирующих операций в анамнезе.

Практические рекомендации

1. Не рекомендуем рассматривать результаты микробиологического исследования полученных до операции биоматериалов как окончательный микробиологический диагноз в связи с большой долей их несовпадения с результатами исследования интраоперационно забранных тканевых биоптатов и удаленных конструкций.

2. Пациентам с впервые выявленной хронической ППИ ТБС, которым показано двухэтапное лечение, при отсутствии информации о наличии в этиологии инфекционного процесса грамотрицательных возбудителей рекомендуется импрегнировать цементный спейсер комбинацией ванкомицина и препарата высокодисперсного серебра (по 10 масс.%).

3. При выполнении ревизионной операции пациентам с первым рецидивом ППИ и отсутствии данных о выделении из очага инфекции грамотрицательных бактерий на предыдущем этапе лечения и в данную госпитализацию целесообразно импрегнировать цементный спейсер комбинацией ванкомицина и препарата высокодисперсного серебра (по 10 масс.%)

4. Полученные в ходе исследования результаты позволяют рекомендовать применение комбинации ванкомицина (5 масс.%) с препаратом высокодисперсного серебра и азтреонамом (по 10 масс.%) для импрегнации антимикробного спейсера при наличии в анамнезе у пациента двух и более безуспешных санирующих операций, а также при наличии данных о выделении грамотрицательных бактерий из очага инфекции на любом из этапов предшествующего лечения или в настоящую госпитализацию в связи с крайне

высоким уровнем устойчивости данных возбудителей к антибиотикам для системной терапии.

5. В случае неблагоприятного исхода лечения пациента с хронической ППИ, обусловленной грамотрицательными бактериями, с применением в составе цементного спейсера комбинации с азтреонамом считаем целесообразным рассмотреть возможность выполнения резекционной артропластики с несвободной пересадкой осевого лоскута из латеральной широкой мышцы бедра.

6. Большая массовая доля разработанных композиций антимикробных препаратов (20-25 масс.%), влияющая на деформационно-прочностные характеристики костного цемента, не позволяет рекомендовать их применение для цементной фиксации компонентов постоянного эндопротеза.

Список публикаций по теме диссертации

1. Божкова С.А., Гаджимагомедов М.Ш., Тихилов Р.М., Артюх В.А., Антипов А.П., Афанасьев А.В., Торопов С.С., Муравьева Ю.В. / Клинические результаты применения серебросодержащего препарата в составе антимикробного спейсера при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Гений ортопедии. -2024. Т30. №6. Стр. 822-830.

2. Божкова С.А., Гаджимагомедов М.Ш., Гордина Е.М., Антипов А.П., Ваганов Г.В., Юдин В.А. / Экспериментальное обоснование комбинаций антимикробных препаратов для импрегнации костного цемента // Травматология и ортопедия России. – 2025. Т.31. №1. Стр. 76-84.

3. Божкова, С. А., Гаджимагомедов, М. Ш., Артюх, В. А., Туфанова, О. С. / Влияние состава антимикробного спейсера на эффективность санлирующего этапа лечения хронической перипротезной инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями // Медицинский Альянс. – 2025. Т.13. №2. Стр. 45-52.