

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Божкова Светлана Анатольевна.

Санкт-Петербург
2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Социально-экономическая значимость ППИ	15
1.2. Факторы риска развития ППИ	16
1.3. Диагностические подходы к выявлению ППИ.....	19
1.4. Этиология ППИ как основа выбора препаратов для системной антибактериальной терапии	22
1.4.1. Грамположительные возбудители ППИ.....	22
1.4.2. Грамотрицательные возбудители ППИ.....	24
1.4.3. Анаэробные бактерии и грибы в этиологии ППИ	25
1.5. Современные подходы к комплексному лечению пациентов	25
с ППИ в области ТБС.....	25
1.5.1. Особенности системной антибактериальной терапии	25
1.5.2. Хирургическая тактика	27
1.5.3. Применение локальной антибактериальной терапии при лечении пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава	28
1.5.4. Разновидности антимикробных спейсеров на основе ПММА, их преимущества и недостатки	30
1.5.5. Антибактериальные свойства спейсеров и возможности их моделирования	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	39
2.2. Материалы экспериментального исследования	44
2.3. Клинико-лабораторные методы исследования пациентов с ППИ	44
2.3.1. Гематологические и биохимические методы исследований.....	45
2.3.2. Лучевые методы исследования.....	46
2.3.3. Методы микробиологического исследования образцов, полученных от пациентов с ППИ.....	47

2.4. Тактика лечения пациентов с ППИ.....	51
2.5. Методы статистического анализа данных клинической части исследования.....	53
2.6. Методы экспериментальной части исследования	55
2.6.1. Бактериологические методы исследования образцов костного цемента различного состава	55
2.6.2. Методика изучения продолжительности антимикробной активности тестируемых образцов костного цемента.....	56
2.6.3. Методика оценки антибиопленочной активности образцов КЦ.....	58
2.6.4. Методика определения прочностных свойств образцов КЦ	58
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА.....	61
3.1. Сравнительный анализ результатов МБИ до- и интраоперационных материалов пациентов группы 1	62
3.2. Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов группы 1	64
3.3. Результаты лечения пациентов ретроспективной группы в зависимости от этиологии ППИ	65
3.4. Резюме	67
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ В ОТНОШЕНИИ ВЕДУЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОСТАВЕ АНТИМИКРОБНОГО СПЕЙСЕРА	69
4.1. Антимикробная активность образцов костного цемента, импрегнированного антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных бактерий	69
4.2. Влияние различных доз высокодисперсного серебра на продолжительность АМА костного цемента.....	71
4.2.1. Антимикробная активность костного цемента после импрегнации комбинациями антибиотиков с 5 масс.% высокодисперсного серебра	71
4.2.2. Антимикробная активность костного цемента после импрегнации комбинациями антибиотиков с 10 масс.% высокодисперсного серебра ..	72
4.3. Оценка антибиопленочной активности наиболее активных комбинаций в составе костного цемента	75

4.4. Исследование механических свойств наиболее эффективных образцов костного цемента.....	78
4.4.2. Сравнительный анализ деформационно-прочностных свойств наиболее эффективных образцов в сравнении с контрольной группой ...	79
4.5. Резюме	81
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО СЕРЕБРА В СОСТАВЕ АНТИМИКРОБНОГО СПЕЙСЕРА НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРОФИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ	83
5.1. Сравнительный анализ результатов МБИ до- и интраоперационных материалов пациентов группы 2	84
5.2. Результаты анализа чувствительности выделенных интраоперационно возбудителей антибиотикам в составе антимикробного спейсера у пациентов группы 2.....	86
5.3. Сравнительный анализ структуры возбудителей ППИ у пациентов групп 1 и 2.....	88
5.4. Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациентов групп 1 и 2.....	89
5.5. Влияние применения высокодисперсного серебра в составе костного цемента на исходы лечения	90
5.6. Резюме	94
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ В СОСТАВЕ АНТИМИКРОБНОГО СПЕЙСЕРА	96
6.1. Сравнительный анализ результатов МБИ до- и интраоперационных материалов пациентов группы 3	97
6.2. Структура возбудителей ППИ с грамотрицательной этиологией у пациентов исследуемых групп.....	100
6.2.1. Чувствительность ведущих грамотрицательных возбудителей ППИ к антибиотикам	102
6.3. Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов исследуемых групп.....	103
6.4. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с грамотрицательной этиологией инфекции	104
6.5. Рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с ППИ в области ТБС.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111

ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	122
Список литературы.....	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время эндопротезирование (ЭП) тазобедренного сустава (ТБС) считается эффективным методом лечения целого ряда ортопедических заболеваний и травм, у которого в ряде случаев нет обоснованных и столь же эффективных альтернатив [1]. Поэтому число таких операций ежегодно возрастает во всех экономически развитых странах, а в Российской Федерации на протяжении пяти последних лет число таких вмешательств ежегодно увеличивалось на 7–11% [2]. С увеличением числа первичных операций ЭП ТБС растет и количество пациентов с осложнениями, одним из которых является перипротезная инфекция (ППИ), которая является третьей по частоте из возможных осложнений при эндопротезировании ТБС [3, 4, 5, 6] и характеризуется высокой социальной значимостью. На долю ППИ приходится от 0,3% до 3% после первичных ЭП ТБС и от 7% до 15% после ревизионных вмешательств [6, 7].

Наиболее широко применяемой тактикой лечения пациентов с хронической ППИ является двухэтапное ревизионное ЭП ТБС с использованием цементного спейсера, импрегнированного антибактериальными препаратами. На первом этапе выполняются удаление компонентов установленного эндопротеза, радикальная хирургическая обработка области инфекционного воспаления и установка антимикробного цементного спейсера [8, 9]. Второй этап выполняют после купирования инфекционного процесса. В ходе второго этапа выполняется удаление цементного спейсера, установка эндопротеза ТБС [6]. В соответствии с современными представлениями о патогенезе ППИ результат лечения считают успешным при полном устранении симптомов инфекционного воспаления и восстановлении функции конечности [10]. Но, следует отметить, что частота развития рецидивов ППИ при двухэтапном методе лечения

колеблется от 13,3% до 35,9% [9, 11], что говорит о том что необходимо дальнейшее изучение и совершенствование данного вопроса.

Степень разработанности темы исследования

Установка антимикробного спейсера решает две основные задачи: создание локального депо антибиотиков (АБ) и заполнение обширных дефектов формирующихся после удаления эндопротеза [12, 13]. Для создания локального депо костный цемент (КЦ) дополнительно смешивают (импрегнируют) с различными антибактериальными препаратами [14]. Несмотря на широкое применение АМС во всем мире известно, что выделение большей части антибиотиков происходит в течение первых 24–48 часов, что затрудняет достижение локальной минимальной ингибирующей концентрации в отношении микробных возбудителей [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Кроме того, элюция антибиотиков ограничена только внешним слоем цемента толщиной 100 мкм [21]. При этом показано, что по окончании антимикробной активности цементный спейсер становится инородным телом, на котором могут адгезироваться бактериальные клетки с последующим формированием биопленок, что в ряде случаев может приводить к рецидиву инфекционного процесса [22]. 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 CaCO_3 [23, 24, 25]. Однако данные методики не нашли широкого применения в клинической практике. Также одним из способов повышения и продления антимикробной активности может быть использование преформированных спейсеров [26]. Но несмотря на

продолжительный 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 и переломы.

Для интраоперационной импрегнации спейсеров в подавляющем большинстве случаев применяют ванкомицин [27]. 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 [28], локальная терапия остается неэффективной. В ряде публикаций отмечено, что ППИ вызванная грамотрицательными бактериями чаще рецидивирует, что свидетельствует о необходимости расширить спектр АМА спейсера. Необходимо учитывать, что в последние годы во всем мире отмечается рост резистентности грамотрицательных бактерий к большинству антибиотиков, что требует разработки новых подходов для преодоления этой устойчивости, в том числе в случае применения локальной АБ терапии. Одним из таких способов может быть дополнительная импрегнация препаратами, содержащими ионы металлов, в частности ионы серебра. Показано, что применение комбинации ванкомицина с высокодисперсным серебром (ВД-Ag) обеспечило существенное пролонгирование (до 34 сут.) антимикробной активности образцов костного цемента, которая эффективно препятствовала формированию микробных биопленок на его поверхности [22]. По-видимому, комбинация ванкомицин+ВД-Ag способствует увеличению пористости антимикробного спейсера, что благоприятно сказывается на продлении антибактериальной эффективности спейсера. Однако клиническая эффективность указанной 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 санирующего этапа определила цель нашего исследования.

Цель исследования – повысить эффективность санирующего 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 гг. 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 костного цемента.

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 и экспериментальный. Клинический раздел был разделен на две части, включавшие ретроспективные и проспективные исследования. Вначале в ходе ретроспективного анализа материалов медицинской документации пациентов с ППИ в области ТБС была изучена эффективность первого этапа хирургического лечения с установкой антимикробного цементного спейсера с добавлением 10 масс% ванкомицина.

Проведенный анализ позволил запланировать и выполнить экспериментальный раздел исследования. В ходе него был отобран оптимальный состав комбинации антимикробных препаратов для добавления в костный цемент при формировании антимикробного спейсера.

Проспективная часть диссертационной работы включала две группы 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 эффективной комбинации антимикробных препаратов, разработанной в ходе проведенных экспериментов *in vitro*.

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.

Апробация и реализация результатов исследования

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 «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 в получении результатов

Диссертант самостоятельно провел анализ профильной отечественной и зарубежной научной литературы для обоснования цели и задач диссертационного исследования, лично выполнил сформировал образцы костного цемента для проведения экспериментального исследования, провел анализ полученных результатов и сделал соответствующие обоснования модификации схемы периоперационного ведения пациентов изученного профиля. В ходе клинической части работы 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 контрольные осмотры/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,

заклучения, 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Социально-экономическая значимость ППИ

В настоящее время эндопротезирование (ЭП) является эффективным методом лечения целого ряда заболеваний и травм тазобедренного сустава (ТБС), у которого в ряде случаев нет альтернатив [1, 29]. Поэтому число таких операций ежегодно возрастает во всех экономически развитых странах, а в Российской Федерации на протяжении пяти последних лет число таких вмешательств ежегодно увеличивалось на 7–11% [2]. С увеличением числа первичных операций ЭП ТБС растет и количество пациентов с осложнениями, одним из которых является перипротезная инфекция (ППИ) [30, 31], которая является третьей по частоте из возможных осложнений при эндопротезировании ТБС по зарубежным данным [32, 33] и второй по частоте согласно данным регистра эндопротезирования НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена за период с 2014 по 2018 г. [2]. На долю ППИ приходится от 0,3% до 3% после первичных ЭП ТБС и от 7% до 15% после ревизионных вмешательств [6, 7, 34]. Увеличение количества пациентов с ППИ за последние годы напрямую связано с ростом числа как первичных эндопротезирований, так и ревизионных вмешательств, при которых риск возникновения ППИ особенно высок, что приводит к снижению качества жизни, нарушению психоэмоционального состояния, инвалидизации профильных пациентов, а также в ряде случаев к ранней смертности пациентов.

Лечение пациентов с ППИ в области ТБС связано со значительными финансовыми затратами. К примеру в США стоимость лечения пациентов с ППИ увеличилась с \$320 млн в 2001 г. до \$566 млн. в 2009 г. [35]. Согласно

прогнозам, к 2030 г. расходы на лечение пациентов с ППИ в США оцениваются в \$1,85 млрд. [36].

Следует также отметить, что по данным научных публикаций, ППИ является существенным фактором снижения качества жизни у пациентов [37]. I. Shichman с соавт. показали, что после хирургического лечения ППИ 38,5% пациентов сообщили об ухудшении качества жизни, а также отметили ухудшение физического состояния 39,6% пациентов, психического – 25,2%, кроме того 20,5% пациентов сообщили о невозможности преодоления лестницы [38].

Известно также о негативном влиянии ППИ на продолжительность жизни [39]. К примеру, в работе К.М. Natsuhara с соавт. смертность пациентов в течение 1 года после ревизионной операции по поводу ППИ составила 4,22%, а в течение 5 лет – 21,12% [40, 41]. В своём исследовании N.P. Drain с соавт. отмечают, что в когорте больных с ППИ наблюдалась более ранняя смертность по сравнению с когортой пациентов с асептическим расшатыванием компонентов через 90 дней, один, два и три года после ревизионной операции по поводу ППИ ($p < 0,01$) [42].

Таким образом, ППИ области тазобедренного сустава является тяжелым осложнением с высокой социально-экономической значимостью.

1.2. Факторы риска развития ППИ

Факторы, способствующих развитию ППИ, условно можно разделить на две большие группы: пациент-зависимые и пациент-независимые факторы [43, 44, 45]. К перечню заболеваний, которые повышают риск развития ППИ после первичного эндопротезирования, в настоящее время относят сахарный диабет, инфекцию мочевыделительной системы, ВИЧ-инфекцию, хронические болезни почек и ожирение [46, 47, 48]. Известно также, что существенное негативное влияние на исход эндопротезирования оказывают предшествующие оперативные вмешательства в области ТБС и посттравматический артроз [49, 50]. Согласно исследованию M. Qvistgaard с

соавт., возраст пациента также является значимым ($p < 0,001$) фактором риска развития ППИ, и каждый прожитый год после эндопротезирования увеличивает риск развития ППИ на 2% [51].

Пациент-независимыми являются факторы риска, связанные с внешними условиями, в частности с операционными. На развитие ППИ могут влиять подготовка операционного поля, обстановка в операционной, хирургическая одежда и инструментарий, детали хирургической техники, длительность операции, особенности послеоперационного ведения раны и послеоперационного периода [52, 53, 54]. Согласно данным зарубежных авторов, каждые 10 минут операционного времени увеличивают риск развития ППИ на 6%, а латеральный доступ к тазобедренному суставу показал значимо более высокий риск ревизионной операции, чем задний ($p < 0,001$) [51].

В недавнем исследовании Ayode с соавт. предложили комплексную классификацию факторов риска развития ППИ, включающая пять основных категорий: предоперационные факторы, модифицируемые и немодифицируемые факторы организма пациента, интраоперационные факторы (связанные с хирургическим вмешательством), а также послеоперационные факторы риска [55]. К предоперационным факторам риска отнесены предшествующие операции и несоблюдение профилактических мер для предупреждения ППИ. Пациенты с множественными операциями на суставах в анамнезе и предшествующей ППИ могут иметь до 20% риск возникновения инфекционного процесса в других протезированных суставах. Известно также, что наличие в суставе установленной ранее металлоконструкции, а также внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты или анестетиков за 3 месяца до артропластики также повышают риск развития ППИ [55, 56]. Кроме того, неадекватное использование научно обоснованных профилактических мер ППИ значительно увеличивает риск развития ППИ. Модифицируемые факторы риска ППИ, связанные с организмом пациента, включают употребление табака, чрезмерное употребление алкоголя, внутривенное

употребление наркотиков, плохую гигиену полости рта, недоедание, плохой предоперационный гликемический контроль и ожирение. Значительное увеличение риска развития ППИ отмечают у пациентов с ИМТ более 40 [57].

Несмотря на то, что к настоящему времени конкретные гены, предрасполагающее к развитию ППИ, не идентифицированы, F. Ayode с соавт. указывают на повышенный риск развития инфекционных осложнений после эндопротезирования у пациентов, у которых был родственник первой или второй степени родства с ППИ [55]. Однако, по нашему мнению, это может быть определено не генетическими факторами развития ППИ, а наличием факторов, предрасполагающих к определенной степени иммунодефицита. Это подтверждается данными о большем риске развития ППИ у пациентов с иммуносупрессией на фоне таких сопутствующих заболеваний, как плохо контролируемый сахарный диабет [48], острое поражение печени, хроническое заболевание почек, воспалительные артропатии [58], инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [59, 60], а также применение иммунодепрессантов или иммуномодифицирующих препаратов, таких как системные кортикостероиды или противоревматические средства, модифицирующие болезнь [61].

К факторам риска ППИ, связанным с хирургическим вмешательством, относят длительность хирургического вмешательства более 90 минут и высокую сложность самой операции. Кроме того, к группе повышенного риска ППИ относят пациентов с дисплазией тазобедренного сустава [57], а также пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде были гематомы, серомы или расхождение краев раны [55].

Несколько лет назад была разработана прогностическая модель развития ППИ на основе ретроспективного анализа влияния 63 факторов риска на исходы лечения 1438 пациентов [62]. Предложенный авторами «предоперационный калькулятор риска» включает 10 значимых факторов и позволяет по сумме баллов оценить риск развития ППИ.

Необходимо отметить, что тщательное предоперационное планирование, подбор индивидуальной тактики лечения для каждого пациента в зависимости от факторов риска, а также соблюдение норм асептики и антисептики являются необходимыми условиями для профилактики ППИ.

1.3. Диагностические подходы к выявлению ППИ

Общепринятой тактикой для диагностики ППИ является применение комплексного подхода, так как до настоящего времени нет патогномоничных признаков, позволяющих установить диагноз. Точная диагностика ППИ требует сочетания субъективных симптомов с объективными данными физикального осмотра и результатами лабораторных исследований крови и синовиальной жидкости [63, 64, 65]. Обычная рентгенография имеет ограниченную чувствительность и специфичность для ППИ, т.к. имеет схожие рентгенологические признаки с асептическим расшатыванием. Обзорная рентгенография при ППИ может выявить линии просветления на границе кость-цемент-металл, периостальные реакции или очаговый остеолит, что характерно для обоих состояний [66]. Однако в случаях ППИ может наблюдаться перипротезная резорбция кости или транскортикальные свищевые ходы [67].

Наиболее распространенными в клинической практике и подтвердившими свою диагностическую значимость являются алгоритмы диагностики ППИ предложенные несколькими ассоциациями: WAIOT (World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma), EBJIS 2018 (The European Bone and Joint Infection Society) и ICM 2018 (The International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection) [68, 69, 70]. Все указанные алгоритмы содержат схожие диагностические критерии и предполагают, что диагностика ППИ должна выполняться на до-, интра- и послеоперационном этапах лечения. Такой подход позволяет своевременно выявить ППИ у пациентов, у которых не было убедительных данных за наличие ППИ при

поступлении для ревизионного эндопротезирования и скорректировать при необходимости тактику их лечения.

В настоящее время оценка СОЭ и уровня СРБ в сыворотке крови у пациентов, поступивших для ревизионного эндопротезирования суставов по любой причине, является стандартной скрининговой процедурой для выявления пациентов группы риска по наличию возможной ППИ [71].

Кроме того, большое значение для дооперационного выявления ППИ имеет цитологическое исследование синовиальной жидкости. Количество лейкоцитов в синовиальной жидкости, полученной из протезированного тазобедренного сустава, более 4200 клеток/мкл, а также доля нейтрофилов >80% являются значимыми диагностическими критериями для выявления ППИ тазобедренного сустава [68]. Диагностическая точность выявления ППИ при предоперационном исследовании синовиальной жидкости составляет около 87% [72]. Однако при выполнении предоперационной пункции ТБС крайне редко удается получить достаточное количество синовиальной жидкости, необходимого для цитологического исследования качества. Зачастую врач получает лишь попутную кровь или сталкивается с такой проблемой, как «сухой сустав». Некоторые авторы предлагают вводить в полость сустава 10 мл 0,9% физиологического раствора при отсутствии синовиальной жидкости и выполнить ее аспирацию для дальнейшего исследования, а в случае получения попутной крови разбавить содержимое аналогичным образом [72, 73]. Однако точность диагностики при разбавлении попутной крови и при промывании сухого сустава снижается и составляет 69% и 60% соответственно [72]. Кроме того, такая методика может снизить диагностическую значимость бактериологического исследования синовиальной жидкости [74].

Одним из основных методов диагностики ППИ ТБС является микробиологическое исследование синовиальной жидкости, до- и интраоперационно забранных биоматериалов, удаленных конструкций [75]. По данным Х. Qi с соавторами, чувствительность и специфичность данного

метода составляет 70% и 94% соответственно [76]. В исследовании А.Р. Mozella с соавт. чувствительность и специфичность микробиологического исследования составила 77,4% и 100% соответственно, что говорит о высокой значимости данного метода [77]. Недостатками данного метода являются вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также длительность срока получения окончательного результата [78]. Известно, что для получения более точных результатов микробиологического исследования необходимо прекращение приема антибактериальных препаратов не менее чем за 14 дней до получения аспирата [68].

Однако в значительной части случаев на момент выполнения операции и установки спейсера окончательная этиология ППИ еще не установлена. Публикации последних лет показывают, что в более чем в половине случаев результаты МБИ до- и интраоперационных материалов не совпадают [79]. В остальных случаях из интраоперационных материалов выделяют дополнительные или другие виды бактерий. При этом большинство микробных ассоциаций выделяют из тканевых биоптатов, взятых интраоперационно. Так в исследовании С.А. Божковой (2024) показано, что доля микробных ассоциаций изолированных из операционного материала в 2,7 раза превысила дооперационный показатель: с 17,9% до 48,7% [81].

Для расширения возможностей предоперационной микробиологической диагностики некоторые авторы предлагают использовать закрытую предоперационную биопсию мягких тканей (капсулы, патологических грануляций) сустава [80]. Однако широкого распространения данная методика не получила.

Таким образом, несмотря на значимость результатов микробиологического исследования для диагностики ППИ, на момент операции в значительной доле случаев нет окончательного микробиологического диагноза. Это затрудняет выбор препаратов не только для этиотропной системной АБ терапии, но и для импрегнации цементного спейсера, что может негативно влиять на исход лечения. Данная проблема

будет подробнее рассмотрена в разделах по системной и локальной АБ терапии.

1.4. Этиология ППИ как основа выбора препаратов для системной антибактериальной терапии

1.4.1. Грамположительные возбудители ППИ

Подавляющее большинство случаев ППИ имеют бактериальную этиологию, при этом в спектре возбудителей доля грамположительных бактерий составляет 60–70% [81, 82]. В этиологической структуре более половины случаев инфекций после ЭП вызваны *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и другими коагулазонегативными стафилококками (КНС) [82, 83, 84]. По мнению некоторых авторов, факторами, предрасполагающими к развитию ППИ, обусловленной *S. aureus*, являются назальная колонизация данным возбудителем, ревматоидный артрит, диабет [85]. Более того, отмечают связь *S. aureus* со значимо большим риском рецидива инфекции по сравнению с другими видами бактерий, при этом рецидив связан с ранней инфекцией и наличием bacteriemia [86]. Штаммы *S. epidermidis* являются одними из ведущих возбудителей ППИ во всем мире; однако, по мнению некоторых авторов, их роль как патогена остается спорной [87].

Как правило, выбор антибиотиков, активных в отношении штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, чувствительных к метициллину (MSSA и MRSA), не представляет трудностей. Подавляющее большинство таких изолятов чувствительны ко всем бета-лактамам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, рифампицину и «дыхательным» фторхинолонам (мокси- и левофлоксацину) и др. [84]. Сложности в подборе терапии могут возникать при наличии у *S. aureus* и *S. epidermidis* устойчивости к метициллину (MRSA и MRSE), которая определяет в большинстве случаев перекрестную устойчивость к антибиотикам других групп. В настоящее время частота выделения штаммов MRSA составляет – 20%, MRSE – 50%. Существует

целый ряд антимикробных препаратов, которые активны в отношении подавляющего большинства штаммов метициллин-устойчивых стафилококков (MRS) и могут применяться для лечения ППИ. Препаратами выбора для лечения инфекции, вызванной MRS, ванкомицин и даптомицин [88, 89]. В РФ чаще всего применяют ванкомицин как для эмпирической стартовой терапии, так и для этиотропной терапии инфекций, вызванных MRS. Кроме того, высокой антистафилококковой активностью характеризуются линезолид, рифампицин, цефтаролин, тетрациклины. Большой перечень антибиотиков с антистафилококковой активностью, как правило, позволяет не только провести курс этиотропной парентеральной терапии в стационаре, но и подобрать пероральные формы препаратов для продленной терапии на амбулаторном этапе.

По данным международных исследователей около 10–20% случаев ППИ вызывают разные виды стрептококков [90]. Однако отечественные исследователи не относят представителей данного рода к ведущим возбудителям ППИ [91]. Наиболее часто идентифицируемыми видами являются *Streptococcus agalactiae*, на долю которых приходится более трети стрептококковых ППИ и *Streptococcus dysgalactiae*, тогда как *Streptococcus pneumoniae* встречается редко [92, 93]. По мнению N. Benito с соавт. (2019), стрептококки чаще встречаются при острых гематогенных инфекциях [94]. Препаратами выбора для лечения стрептококковой ППИ, как правило, являются цефтриаксон, амоксициллин или левофлоксацин [95, 96].

Энтерококки выделяют из биоматериала пациентов с ППИ в 2–11% случаев, причем в половине случаев в составе микробных ассоциаций со стафилококками, грамотрицательными возбудителями, анаэробами и дрожжевыми грибами. Известно, что их чаще выделяют при ранних послеоперационных инфекциях [94]. По данным различных авторов, эффективность купирования энтерококковых ППИ при сроке наблюдения до 3 лет составляет 67–84%, [95, 97]. Видовой состав представлен двумя видами, в большинстве случаев выделяют *Enterococcus faecalis*, гораздо реже – *E.*

faecium [95]. Современные исследования показывают, что в большинстве случаев штаммы *E. faecalis* сохраняют чувствительность к ампициллину, что, как и в случае со стафилококковыми инфекциями, без особых затруднений позволяет выбрать антибиотики для продленного курса этиотропной терапии. Трудности в подборе терапии вызывает *E. faecium*, т.к. у данного вида бактерий природная устойчивость к ампициллину и, как правило, такие штаммы характеризуются полирезистентностью. В качестве препарата выбора для парентерального курса терапии в стационаре можно рассматривать ванкомицин, а для продленного курса – линезолид.

1.4.2. Грамотрицательные возбудители ППИ

Участие грамотрицательных возбудителей и микробных ассоциаций в этиологии инфекционного процесса считают одним из наиболее значимых факторов риска развития рецидива ППИ после выполнения радикальной хирургической обработки и установки спейсера [82, 98, 99, 100]. Несмотря на то, что доля грамотрицательных бактерий в спектре возбудителей ППИ существенно уступает грамположительным коккам и составляет около 28%, большинство штаммов *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* характеризуется полирезистентностью к антимикробным препаратам. В многоцентровом исследовании М. Fantoni с соавт. выявили, что 53,7% грамотрицательных бактерий проявили лекарственную устойчивость к антибиотикам, в том числе к карбапенемам и фторхинолонам [101]. Отечественные публикации также демонстрируют высокий уровень устойчивости к фторхинолонам у подавляющего числа штаммов грамотрицательных бактерий [71, 79]. Практически полное отсутствие активности фторхинолонов в отношении *K. pneumoniae* (81,5%) и *Acinetobacter spp.* (78,9%) существенно затрудняет назначение на амбулаторный этап продленной этиотропной антимикробной терапии, что ведет к снижению эффективности комплексного лечения пациентов с ППИ, обусловленной данными бактериями [71]. Частота ППИ вызванных

полирезистентными штаммами грамотрицательных (Грам(-)) бактериями, увеличилась с 5,3% в 2003 и 2004 гг. до 8,1% в 2011 и 2012 гг., с сопоставимым увеличением количества выявленных штаммов, таких как *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. Aeruginosa* и *M. morganii* [102].

1.4.3. Анаэробные бактерии и грибы в этиологии ППИ

Доля ППИ, вызванных анаэробными бактериями, колеблется от 3% до 24% в зависимости от пораженного сустава и времени проявления симптомов. Наиболее часто встречающимся видом анаэробных бактерий является *Cutibacterium acnes* (ранее *Propionibacterium acnes*) [103]. Реже встречаются *Corynebacterium* и *Finegoldia magna* (*Peptostreptococcus magnus*), которые в 1,5 раза чаще изолируют в составе микробных ассоциаций [104].

Грибковая этиология ППИ встречается в 1% - 2% случаев [105], при этом в 80% случаев патогенами являются виды *Candida* [106]. Как правило, такой инфекционный процесс протекает латентно [107].

1.5. Современные подходы к комплексному лечению пациентов с ППИ в области ТБС

Комплексное лечение пациентов с ППИ включает правильный выбор хирургической тактики и послеоперационная этиотропная антибактериальная терапия. Основной причиной возникновения рецидивирующей формы ППИ является неправильная хирургическая тактика и/или неправильный подбор антибиотиков для послеоперационной терапии.

1.5.1. Особенности системной антибактериальной терапии

Системная антибактериальная терапия (АБТ) является обязательным звеном лечения пациентов с хронической ППИ. Известно, что консервативное лечение без санации гнойного очага и удаления инфицированных компонентов эндопротеза не приводит к купированию инфекционного процесса. Как правило, на стационарном этапе АБТ начинают со дня выполнения saniрующего этапа. Однако системную АБТ начинают в дооперационном

периоде при поступлении пациента с острыми проявлениями инфекционно-воспалительного процесса и риском генерализации инфекционного процесса с последующим развитием системной воспалительной реакции или сепсиса [75, 108]. Чаще всего назначают комбинацию двух антибактериальных препаратов в максимально возможных дозировках.

В случаях выполнения санлирующей операции с сохранением фиксированных компонентов эндопротеза и заменой «пары трения», а также одноэтапного ревизионного эндопротезирования АБТ назначают до трех месяцев [109, 110]. При двухэтапном лечении продолжительность курса АБТ в среднем составляет 6 недель после каждого этапа [111].

Эмпирическую АБТ назначают со дня выполнения санлирующей операции, в том числе с учетом результатов микробиологического исследования дооперационного полученного биоматериала. Одной из эффективных комбинаций препаратов для эмпирической является ванкомицин с цефоперазон/сульбактамом [98]. После получения результатов микробиологического исследования удаленного эндопротеза и интраоперационно забранных тканевых биоптатов назначается этиотропная антибактериальная терапия с учетом выделенных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам.

При рецидивирующем течении инфекции, в частности при выявлении панрезистентных штаммов, назначают комбинации 3-4 препарата для преодоления резистентности [112].

Системная АБТ, назначаемая при ППИ, имеет ряд недостатков:

- 1) риск развития резистентности к антибиотикам из-за длительного приема препаратов широкого спектра [113];
- 2) побочные эффекты (дисбактериоз, аллергические реакции, токсическое поражение печени и почек) [114];
- 3) недостижение эффективной концентрации антибиотика в полости инфицированного сустава вследствие особенностей

кровоснабжения, воспалительного процесса и наличия биопленок [115].

Помимо оценки активности препарата в отношении выявленного возбудителя инфекции необходимо учитывать анамнестические данные пациента об индивидуальной непереносимости препарата, а также лабораторно контролировать функцию почек и печени. Для профилактики антибиотико-ассоциированного колита целесообразно назначение пробиотиков.

1.5.2. Хирургическая тактика

Перипротезная инфекция является гетерогенным мультифакторным заболеванием [9, 44]. Для достижения хороших результатов лечения ППИ необходимы, как и для её диагностики, комплексный подход, а также соблюдение алгоритмов выбора лечебной тактики [71, 111]. В настоящее время широко используются алгоритмы лечения, основывающиеся на классификации ППИ в зависимости от зрелости и незрелости микробной биопленки.

Хирургическая тактика при острой послеоперационной или гематогенной ППИ по классификации С. Li, согласно современным алгоритмам, может заключаться в радикальной хирургической обработке очага инфекции с возможным сохранением эндопротеза, но с обязательной заменой его мобильных компонентов на фоне антибактериальной терапии [116, 117, 118, 119]. Однако не всегда при острой ППИ возможно сохранение эндопротеза. Важными критериями для выбора такой тактики являются отсутствие свищевого хода, хорошая чувствительность микроорганизмов к антибиотикам для перорального приема, стабильная фиксация сохраняемых компонентов эндопротеза, установленный микробиологический диагноз и отсутствие сепсиса [120, 121].

При хронической ППИ хирургическое лечение заключается в радикальной хирургической обработке очага инфекции с обязательным удалением всех компонентов инфицированного эндопротеза и костного

цемента (при его наличии) с последующей реимплантацией новой конструкции одноэтапным или двухэтапным методом [122, 123, 124]. Предпочтения по выбору одно- или двухэтапной тактики лечения у хирургов расходятся [125, 126, 127, 128]. С одной стороны одноэтапное лечение подразумевает более раннее восстановление функции, улучшение качества жизни и снижение послеоперационных осложнений [129]. Но в то же время наиболее широко применяется двухэтапный метод, который позволяет достичь хороших результатов при лечении пациентов с различным течением ППИ, включая рецидивирующее [130, 131, 132]. В ходе первого этапа выполняют радикальную хирургическую обработку раны, удаление всех компонентов эндопротеза и установку антимикробного спейсера [133, 134, 135]. Только при полном купировании инфекционного процесса пациентам выполняют второй этап, а именно удаление спейсера и реимплантацию эндопротеза [108, 136, 137].

Согласно данным отечественных авторов. при одноэтапном реэндопротезировании тазобедренного сустава благоприятные результаты отмечены в 88,9%. После хирургической санации с сохранением компонентов эндопротеза ТБС купирование воспаления отмечено в 82,6% случаев, рецидивы воспаления возникли в 4 случаях (17,4%). При использовании двухэтапного метода лечения стойкое купирование инфекции и восстановление функции сустава отмечено в 91,4% случаев [138]. Однако эффективность проведенного лечения ППИ существенно зависит от целого ряда факторов, которые будут рассмотрены ниже.

1.5.3. Применение локальной антибактериальной терапии при лечении пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава

Впервые локальное применение антибиотиков в ортопедии в составе костного цемента описал немецкий ортопед Н.W.Buchholz, который в 1981 году представил успешные результаты одноэтапного ревизионного эндопротезирования ТБС с использованием антибиотиков в составе костного цемента [139]. Полученные результаты дали старт широкому применению

локальной антибактериальной терапии (АБТ) в травматологии и ортопедии. На сегодняшний день общепринятой считается тактика доставки антимикробных препаратов к очагу инфекции на различных носителях, которые обеспечивают выделение их эффективной концентрации в течение определенного времени [14, 140].

Коммерческий антибиотикосодержащий костный цемент (КЦ) в ряде случаев используют при первичном эндопротезировании для фиксации компонентов у пациентов, имеющих факторы риска развития ППИ [141, 142]. Однако при выполнении РХО и удалении эндопротеза у пациента с ППИ общепринятой тактикой является изготовление антимикробного спейсера (АМС) путем внесения дополнительного антибиотика или их комбинации [75] его темного при замешивании костного цемента. АМС не только заполняет обширные тканевые дефекты, формирующиеся после удаления компонентов эндопротеза, но и служит локальным депо антибиотика в области инфицированного сустава [12, 13].

Еще одним методом локальной АБ терапии при лечении перипротезной инфекции является применение нагруженных антибиотиками биodeградируемых материалов, к примеру гранул сульфата кальция. Brooks JR, с соавторами 2021 в своем исследовании показали, что гранулы сульфата кальция нагруженные антибиотиками препятствовали формированию микробной биопленки *P. aeruginosa* и увеличение зоны ингибирования в сравнении с цементным спейсером [143]. Одним из преимуществ использования данного метода является биоразлагаемость гранул сульфата кальция в течение 4-6 недель [144]. Известно также, что применение ванкомицина в комбинации с тобрамицином для импрегнации гранул сульфата кальция позволяет в два раза увеличить элюцию ванкомицина [145]. Еще одним биodeградируемым материалом для использования в качестве локального депо антибиотика является коллагеновый флис, который разлагается в течение 8 недель [146]. Биоактивное стекло (не зарегистрировано в РФ) так же является рассасывающимся материалом, который нашел свое

применение для локальной антибактериальной терапии [147]. Главным преимуществом биоактивного стекла является его медленная биоразлагаемость (от 12 до 52 недель) и пролонгированная антимикробная активность в течение 3 месяцев [148]. Однако, перечисленные биodeградируемые материалы нашли более широкое применение при лечении хронического остеомиелита трубчатых костей, нежели при инфекции в области крупных суставов, в частности при ППИ ТБС, в связи с чем дальнейшая часть обзора будет посвящена особенностям применения АМС на основе полиметилметакрилата.

1.5.4. Разновидности антимикробных спейсеров на основе ПММА, их преимущества и недостатки

Общепринято разделять антимикробные спейсеры (АМС) на два типа – неартикулирующие и артикулирующие. Главным преимуществом неартикулирующего спейсера является возможность дополнительной импрегнации большими дозировками антибиотиков и остаточные полости сустава минимальных размеров после операции. Однако, учитывая плохую функциональность между этапами лечения и связанный с этим высокий риск атрофии мышц, главным недостатком данного типа спейсеров является дальнейшее ограничение функции сустава после выполнения реимплантации эндопротеза [149].

Артикулирующие спейсеры отличаются лучшими послеоперационными результатами, сохранением функции сустава, максимальным сохранением костной массы [150, 151]. Самым доступным и простым из них является спейсер ручного изготовления, имитирующий анатомию и кинематику сустава. Такие спейсеры формируют интраоперационно из костного цемента с добавлением антибиотиков и используют металлические конструкции для их армирования [152]. Одним из преимуществ спейсеров такого типа является низкая стоимость [153].

Другим видом артикулирующих спейсеров являются преформированные спейсеры, которые изготавливают промышленным

способом различных размеров [154, 155]. Такие изделия по форме напоминают эндопротез, а в основе имеют несущую конструкцию из нержавеющей стали, покрытую антибиотикосодержащим костным цементом. К преимуществам преформированных спейсеров относят удобство их использования, что сокращает продолжительность операции, а также длительную элюцию антибиотика. Кроме того, изготовленные промышленным способом спейсеры обладают более стабильными механическими свойствами и могут снизить риск переломов по сравнению со спейсерами, изготовленными вручную. Однако ряд авторов указывают, что высокая стоимость таких конструкций и ограничения по размерам и составу антибиотиков не способствуют их широкому применению для лечения ППИ [122, 130, 156]. Например, Spacer-K имеет три разных размера и содержит гентамицина в дозах 0,8–1,7 г на 40 г костного цемента (2–4,2 масс%), что несколько ниже рекомендованной для лечения ППИ дозы (>3,6 г на 40 г цемента) [157].

Еще в 2001 году была разработана технология CUMARS, которая включает в себя применение универсальной бедренной ножки Exeter (Stryker, США) и полиэтиленового вертлужного вкладыша [158]. Данная технология изготовления антимикробного спейсера характеризуется сохранением высокой функциональности оперированного сустава, легким удалением при выполнении реимплантации ЭП и, как и при ручном изготовлении спейсера, возможностью дополнительной импрегнации антибиотиком костного цемента, который применяют для фиксации компонентов [133, 159, 160, 161]. Данная конструкция получила название «долгосрочный спейсер», так как металлический бедренный компонент и полиэтиленовый вертлужный компонент допускают полную нагрузку на оперированный сустав и впоследствии при сохранении стабильности компонентов не требуют обязательной замены на постоянный ЭП и позволяют выполнить «1,5-этапное» реэндопротезирование с заменой только вертлужного компонента. В ряде случаев пациенты отказываются от замены и живут со спейсером [149, 160]. Ранняя послеоперационная активизация и возможность импрегнации

костного цемента различными антимикробными препаратами в зависимости от вида возбудителя являются главными преимуществами данной методики, которая используется и в нашем центре.

3D-напечатанные спейсеры, несмотря на возможность дополнительной импрегнации костного цемента антибиотиками, не нашли широкого применения в клинической практике. Основными факторами, ограничивающими их применение, является большая стоимость, трудозатратность и более длительное время для их изготовления, в сравнении с ручным изготовлением, а также сохраняющийся повышенный риск перелома и отсутствие четких рекомендаций по применению [8, 162] (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Типы антимикробных спейсеров

Тип спейсера	Достоинства	Недостатки
Неартикулирующий	– Низкая стоимость, – легкость и быстрота изготовления, – возможность импрегнации различными АБ и их комбинациями полости минимального размера после операции	Неанатомическая форма, ограничение функции сустава, риск атрофии мышц,
Преформированный	Анатомическая форма, простое применение и быстрая имплантация	Высокая стоимость, ограничения по размерному ряду, ограниченный перечень АБ

Продолжение таблицы 1.1

Изготовленный в ручную	Низкая стоимость, легкость и быстрота изготовления, возможность импрегнации широким перечнем АБ и их комбинаций	Повышенный риск перелома, сложность изготовления анатомических форм
CUMARS	Сохранение функция сустава, возможность импрегнации АБ широким перечнем АБ и их комбинаций, легкое удаление возможность длительного функционирования и частичной реимплантации	Высокая стоимость
Изготовленные с помощью 3D печати	Возможность дополнительной импрегнации АБ, анатомичность	Требует специального оборудования и наличия обученного персонала, большая трудозатратность, длительность изготовления, повышенный риск перелома, отсутствие консенсуса по применению

1.5.5. Антибактериальные свойства спейсеров и возможности их моделирования

Широкое применение АМС в гнойной ортопедии в течение нескольких десятков лет позволило выявить целый ряд недостатков. Известно, что выделение большей части антибиотиков происходит в первые несколько суток, а потом резко снижается и не позволяет достичь в окружающей спейсер среде минимальной ингибирующей концентрации в отношении микробных возбудителей [15, 16, 17, 18]. Это во многом обусловлено тем, что элюция антибиотиков ограничена только внешним слоем цемента толщиной 100 мкм [21]. При этом показано, что по окончании антимикробной активности цементный спейсер является инородным телом, на котором могут адгезироваться бактериальные клетки с последующим формированием биопленок [22], что, по-видимому, может приводить к рецидиву инфекционного процесса.

Другой распространенной проблемой является доза антибиотиков в составе цементного спейсера, которая влияет на длительность выделения антибиотика и механическую прочность костного цемента [163, 164]. Для долгосрочной элюции и создания в периимплантной зоне концентраций антибиотиков, превышающих МИК в отношении конкретных возбудителей, доза препарата для добавления в костный цемент должна быть выше 3,6 г на 40 г ПММА. Однако необходимо помнить, что дозы антимикробных препаратов более 10–15 масс% могут существенно изменять прочностные свойства костного цемента [149, 164].

Известно, что на длительность элюции антибиотика при ручном изготовлении антимикробного спейсера влияют несколько факторов [20, 165, 166, 167]:

- марка и тип костного цемента на основе ПММА;

- объем, площадь поверхности спейсера, контактирующая с окружающими тканями;
- пористость, которая зависит от марки цемента, метода изготовления, а также от количества и свойств импрегнируемых препаратов;
- характеристики препаратов для импрегнации, в случае применения комбинаций – их состав и соотношение препаратов. Известно, что использование двух и более различных антибиотиков может давать синергидный эффект, увеличивая высвобождение препаратов и усиливая АМА.

Для увеличения выхода антибиотиков и продления антимикробной активности спейсеров разрабатывают разные методы и подходы. Одним из возможных методов является выпуск официального крупнопористого костного цемента, но в настоящее время такой продукт в РФ не зарегистрирован. Как правило, импрегнацию костного цемента выполняют простым смешиванием антибиотика с сухой частью костного цемента и последующим её замешиванием с жидким компонентом – метилметакрилатом.

Общепринятым подходом является импрегнация спейсеров ванкомицином - препаратом высокоактивным в отношении грамположительных бактерий – ведущих возбудителей ППИ. Однако, установлено, что концентрация ванкомицина в дренажном отделяемом превышала МИК только через 24 часа после операции, а на 3-и сутки была ниже данного показателя, следовательно, не эффективной в отношении возбудителя [155]. Кроме того, данный антибиотик является препаратом узкого спектра действия и в случае, когда в этиологии ППИ участвуют грамотрицательные бактерии, локальная терапия остается неэффективной.

На сегодняшний день сформирован большой перечень АБ, которые сохраняют свою активность при добавлении в костный цемент. При этом доза

препаратов варьирует от 0,24 до 8 г на 40 г костного цемента. При выборе антибиотика для импрегнации спейсера необходимо учитывать этиологию инфекции. При инфекции, вызванной Грам(+) кокками, включая MRSA, применяют ванкомицин или даптомицин. Также можно использовать цефазолин и клиндамицин, но данные препараты не обладают активностью в отношении MRSA и MRSE. Антибиотики узкого спектра действия в отношении Грам(-) патогенов – цефтазидим, азтреонам или полимиксин – также можно применять в составе костного цемента.

При микробных ассоциациях, в которых отсутствуют MRSA и неферментирующие бактерии, возможно применение цефуроксима и цефатоксима. В остальных случаях импрегнацию цемента можно проводить меропенемом и фосфомицином. В случае грибковой этиологии инфекции могут применяться амфотерицин В или вориконазол.

Грамм(-) бактерии принимают участие в этиологии почти в четверти случаев ППИ [84, 168], и применение только ванкомицина для импрегнации костного цемента ведет к неэффективности локальной АБТ и высокому риску развития рецидива. Это предположение подтверждается высоким уровнем рецидивирования ППИ, вызванной грамотрицательными бактериями, установленным в ряде исследований [169, 170].

Необходимо также отметить, что свой вклад в развитие неблагоприятного исхода лечения вносит и высокий уровень устойчивости Грамм(-) бактерий к антибиотикам, который отмечается в последние годы во всем мире, и в значительной доли случаев не позволяет назначить пациенту пролонгированную этиотропную терапию на амбулаторный этап [171]. Все это требует разработки новых подходов для преодоления этой устойчивости, в том числе путем модификации локальной АБ терапии.

В последнее время во всем мире используют препараты на основе наночастиц серебра для дополнительной импрегнации костного цемента при формировании антимикробного спейсера. Известно, что наночастицы серебра обладают антибактериальным действием, при этом механизм их действия на

бактерии неспецифический, и поэтому они практически одинаково действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии [172]. Сообщается, что наночастицы серебра проникают внутрь клетки и связываются с клеточными структурами [173], действуют на ДНК, препятствуя размножению бактериальных клеток, а также разрушают цитоплазматическую мембрану и приводят к гибели бактерии [174]. На сегодняшний день ряд исследований показывает, что комбинации наносеребра с антибиотиками повышают активность последних в отношении штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Ранее в эксперименте было показано, что применение комбинации ванкомицина с высокодисперсным серебром (ВД-Ag) обеспечило существенное пролонгирование (до 34 сут.) антимикробной активности образцов костного цемента, которая эффективно препятствовала формированию микробных биопленок на его поверхности [22]. По-видимому, комбинация ванкомицин+ВД-Ag способствовала увеличению пористости антимикробного спейсера, что благоприятно сказалось на продлении антибактериальной эффективности спейсера. Однако клиническая эффективность указанной методики в комплексном лечении пациентов с ППИ различной этиологии к настоящему времени не установлена, чему и будет посвящено наше исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено на базе 4-го отделения гнойной хирургии и научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России. Оно включает два взаимосвязанных раздела – клинический с ретро- и проспективной частями и экспериментальный.

В ретроспективную часть клинического исследования были включены 112 пациентов (группа 1) с ППИ в области ТБС, которые были пролечены в 4-м отделении гнойной хирургии клиники НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в 2016–2018 гг. При этом основным критерием включения в данное исследование была saniрующая операция по поводу глубокой ППИ, включавшая полное удаление вертлужного и бедренного компонентов эндопротеза, радикальную обработку инфекционного очага и установку антимикробного спейсера из костного цемента.

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 микробиологического исследования до- и интраоперационных образцов, исходы лечения.

Проспективная часть клинического исследования основана на анализе исходов лечения 138 пациентов, которые были разделены на две группы. Первая проспективная группа (группа 2) включает 111 пациентов с ППИ в области ТБС, которые были пролечены в 4-м отделении гнойной хирургии НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в 2018–2020 гг. Всем этим пациентам был выполнен первый этап двухэтапного хирургического лечения, включавший удаление эндопротеза и установку антимикробного спейсера из костного цемента, импрегнированного комбинацией ванкомицина с металл-

полимерной композицией повииаргол, содержащей высокодисперсное металлическое серебро и поливинилпирролидон (Повииаргол, ФГУП «СКТБ «Технолог», Россия). Вторая проспективная группа (группа 3) включает 27 пациентов с ППИ в области ТБС, обусловленной грамотрицательными (Грам(-)) бактериями, которым в 2023–2024 годах при выполнении saniрующего этапа лечения был установлен антимикробный спейсер с наиболее эффективным в отношении Грам(-) бактерий составом антибактериальных препаратов, определенным по результатам экспериментального исследования.

Экспериментальный раздел работы включал две серии экспериментов. В первой серии на базе научного отделения НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена было изучено 22 комбинации различных антимикробных препаратов для импрегнации костного цемента с целью получения образцов с максимальной продолжительностью антимикробной активности. Вторая серия экспериментов включала изучение деформационно-прочностных свойств образцов костного цемента, импрегнированных наиболее активными комбинациями по результатам первой серии экспериментов. Данный этап исследования был выполнен и в филиале ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений (филиал НИЦ "Курчатовский институт"- ПИЯФ-ИВС).

2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Исходы лечения хронической ППИ ТБС были изучены у 250 пациентов, пролеченных в отделении гнойной хирургии НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена за период 2018–2024 гг.

Ретроспективно был выполнен анализ соответствия антимикробных препаратов, использованных для импрегнации цементных спейсеров, выделенным из интраоперационно забранного материала возбудителям ППИ, а также влияние соответствия или несоответствия выявленного возбудителя и антимикробного препарата для локальной АБТ на исход лечения. В

ретроспективную часть клинического исследования были включены 112 пациентов (группа 1), пролеченных за период 2016–2018 гг., которым был выполнен первый этап двухэтапного лечения хронической ППИ ТБС с установкой антимикробного спейсера (АМС) из костного цемента на основе ППМА с добавлением ванкомицина (10 масс%). В группе 1 мужчин было 42,2%, средний возраст составил 55,5 (52,6–58,5) лет.

Дополнительным критерием включения было выполнение бактериологического исследования 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

Данные для проведения анализа получали из медицинской документации пациентов, регистра эндопротезирования НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, локальной базы пациентов с ППИ в области тазобедренного сустава и электронный архив результатов микробиологических исследований.

Результаты лечения пациентов были прослежены и изучены в течение не менее 1 года после проведенных saniрующих операций личного обзвона каждого пациента и консультаций в КДО НМИЦ ТО им Р.Р. Вредена. 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.

В соответствии с поставленной задачей по клинической апробации наиболее эффективных комбинаций антимикробных препаратов для

импрегнации костного цемента и сравнительному анализу исходов лечения в сравнении с ретроспективной группой выполнена проспективная часть клинического исследования. Проспективно изучали эффективность купирования инфекционного процесса у 138 пациента с хронической ППИ ТБС в зависимости от комбинаций антимикробных препаратов, используемых для импрегнации костного цемента при установке или переустановке антимикробного спейсера. Данная часть диссертационной работы основана на анализе лечения двух групп пациентов с хронической ППИ ТБС. Формирование групп было последовательным. В первую проспективную группу (группа 2) было включено 111 пациентов с хронической ППИ ТБС, которым за период 2018–2020 гг. при выполнении первого этапа двухэтапного лечения ППИ ТБС был установлен антимикробный спейсер (АМС) из костного цемента на основе ППМА с добавлением препарата высокодисперсного серебра (Повиаргол, ФГУП «СКТБ «Технолог», Россия) и ванкомицина. Вторая проспективная группа (группа 3) была сформирована позднее в период 2023–2024 гг. после получения результатов сравнительного анализа эффективности купирования инфекции в группах 1 и 2. В группу 3 было включено 27 пациентов, пролеченных по поводу хронической ППИ ТБС, в этиологии которой принимали участие грамотрицательные бактерии. Пациентам группы 3 в ходе saniрующего этапа устанавливали цементный спейсер с добавлением в костный цемент комбинации ванкомицина, препарата ВдAg и азтреонама. Данная комбинация характеризовалась наиболее выраженным эффектом в отношении Грам (-) патогенов по результатам экспериментальной части исследования.

Все анализируемые в диссертационном исследовании группы пациентов были сопоставимы по половозрастному составу (табл. 2.1)

Таблица 2.1

Половозрастная характеристика пациентов клинической части исследования

Клинические группы	Средний возраст (МКИ)	Мужчины	Женщины
1	58 (53-63)	54 (48,2%)	58 (51,8%)
2	60 (55-65)	57 (51,3%)	54 (48,7%)
3	57 (49-71)	12 (44,4%)	15 (55,6%)

Всем пациентам проспективной части исследования были выполнены бактериологические исследования биоматериалов, забранных до операции (аспираты, тканевые биоптаты) и/или интраоперационно (тканевые биоптаты и удаленные конструкции). Критерии невключения и исключения были аналогичными ретроспективной группе. Дополнительным критерием невключения в проспективные группы был отказ пациента от участия в исследовании. Критерием исключения были отсутствие связи с пациентом для контрольного обзвона/осмотра.

Критерии эффективности лечения проспективной части исследования были аналогичными ретроспективному этапу исследования. При этом сроки наблюдения для пациентов группы 2 были также аналогичными ретроспективной группе. Информацию об исходах лечения получали путем личного обзвона каждого пациента и/или консультаций в КДО НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена. За удовлетворительный исход у пациентов группы 3 принимали отсутствие признаков рецидива ППИ на момент выполнения второго этапа лечения (реимплантации ЭП) или при отказе пациента от реЭП «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 или до выполнения

реимплантации ЭП. Средний срок выполнения реимплантации ЭП составил 6 мес. (МКИ 2,25–10,75).

Схема распределения пациентов на группы и подгруппы для проведения исследования представлена на рисунке 2.1. Основным группирующим 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 санлирующего этапа лечения в зависимости от этиологии ППИ. Подгруппы 1.1 и 2.1 включали пациентов с ППИ, возбудители которой входили в спектр активности ванкомицина (преимущественно Грам(+) бактерии). Подгруппы 1.2 и 2.2 включали пациентов с ППИ, возбудители которых были неизвестны (культуroneгативные случаи ППИ) или не входили в спектр ванкомицина (преимущественно Грам(-) бактерии). Подгруппы 1.3, 2.3 и группа 3 включали пациентов с ППИ, в этиологии которых принимали участие Грам(-) бактерии, 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.

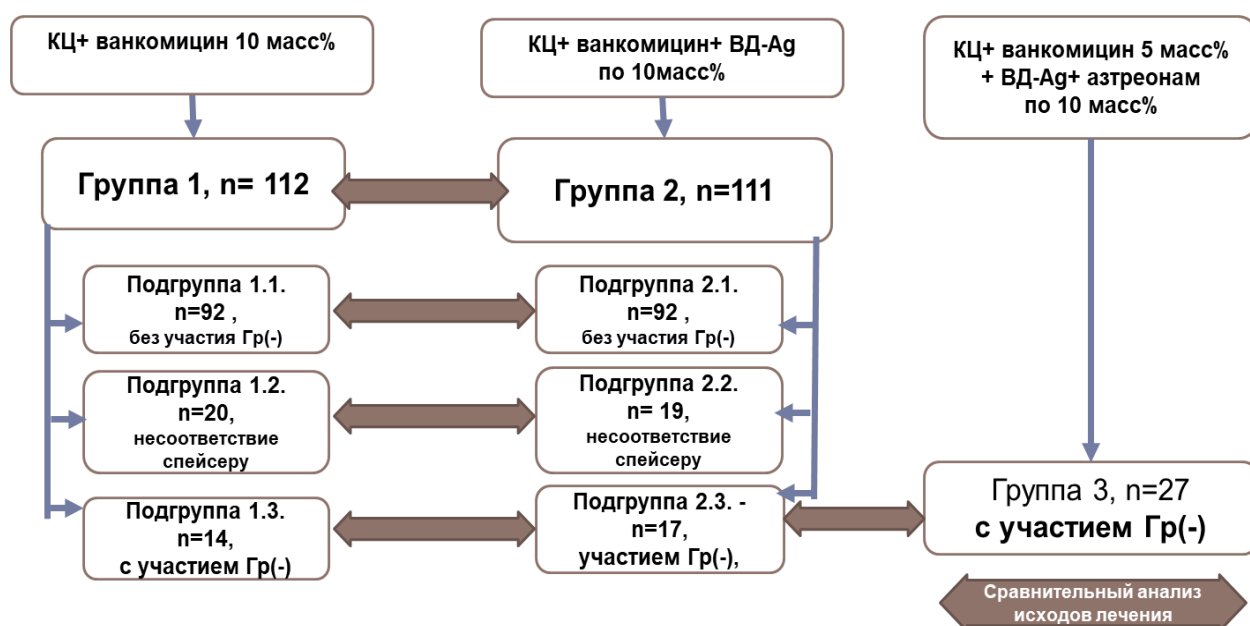


Рис. 2.1 Схема сравнительного анализа клинической части исследования

2.2. Материалы экспериментального исследования

В экспериментальной части исследования изучали антимикробную и антибиопленочную активность образцов костного цемента на основе полиметилметакрилата DePuy CMW 3 Gentamicin (DePuy Synthes), содержащего 4,22% гентамицина, в состав которого добавляли 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 повииаргол [71]. Кроме того, были приняты во внимание результаты уже опубликованных научных исследований и одним из компонентов большинства комбинаций был препарат высокодисперсного серебра - «Повииаргол» (Повииаргол, ООО «Технолог», Россия, ЛСР-008192/08-161008). [21, 197].

Всего было изучено 20 различных составов КЦ, в том числе один контрольный и 19 – с добавлением от 1 до 3 различных антимикробных препаратов. Максимальная доля исследуемой комбинации антимикробных препаратов в составе КЦ не превышала 25 масс. %.

2.3. Клинико-лабораторные методы исследования пациентов с ППИ

При поступлении пациента проводили общий осмотр, сбор анамнеза для выявления сопутствующих заболеваний, перенесенных ранее операций на пораженном локусе, подробно анализировали течение послеоперационного периода эндопротезирования, предшествующего развитию ППИ. В случае предшествующих санирующих операций принимали во внимание результаты микробиологического исследования забранных интраоперационно материалов при их наличии.

Данные пациентов регистрировали в виде электронных таблиц MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США). Перечень признаков, заносимых в базу данных, включал: возраст, пол, время манифестации ППИ, длительность инфекционного процесса (между манифестацией инфекции и операцией), этиологию, рецидивы инфекции после индексной операции, реэндопротезирование ТБС после купирования хронической ППИ.

2.3.1. Гематологические и биохимические методы исследований

Всем больным при поступлении и при выписке выполняли исследование крови для определения активности воспалительного процесса, опираясь на общемировой опыт диагностики ППИ. При поступлении пограничными значениями для СОЭ считали 30 мм/ч, для С-реактивного белка (СРБ) – 10 мг/мл [71]. В исследование включали анализ количества лейкоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина, СРБ.

Взятие крови выполняли из кубитальной вены вакуумными системами для забора крови в соответствии с типом исследования: в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) – для проведения гематологических исследований, с активатором свертывания – для получения сыворотки крови и исследования биохимических показателей и натрия цитратом – для определения СОЭ. Лабораторные исследования крови выполняли в центральной клинико-диагностической лаборатории (ЦКДЛ) НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена. Референтные значения исследуемых показателей представлены в таблице 2.2.

Количество лейкоцитов и уровень гемоглобина определяли в составе клинического анализа крови, который выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Beckman&Coulter LH 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием реактивов того же производителя. Исследование СРБ, уровня общего белка выполняли на биохимическом анализаторе Roche Cobas INTEGRA-800 (Roche Inc., США) тестовыми системами того же производителя. Определение СОЭ – измерение реакции агглютинации

красных кровяных клеток при стимулировании их белковыми реагентами в острой фазе – проводили по методу Вестергрена.

Таблица 2.2

Референтные значения исследуемых показателей

Показатели	Референтные значения	
	Мужчины	Женщины
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,0-9,0	
Концентрация гемоглобина, г/л	130,0–160,0	120,0–140,0
СОЭ, мм/час	17–50 лет 2–10	17-50 лет 2–20
	>50 лет 2–20	>50 лет 2–30
СРБ, мг/л	0,0–5,0	

2.3.2. Лучевые методы исследования

Рентгенологическое исследование области ППИ (тазобедренного или коленного суставов) выполняли всем пациентам до операции и однократно в послеоперационном периоде. До настоящего времени нет рентгенологических признаков, являющихся специфичными для ППИ. Такие признаки, как периостальная реакция и остеолиз, не дают возможность однозначно диагностировать наличие ППИ, однако позволяют предположить ее существование при их раннем появлении (в течение 1 года) после эндопротезирования. В таких случаях диагностическую значимость повышает динамический рентгенологический контроль и выявление прогрессирования зон остеолиза (рис. 2.2).

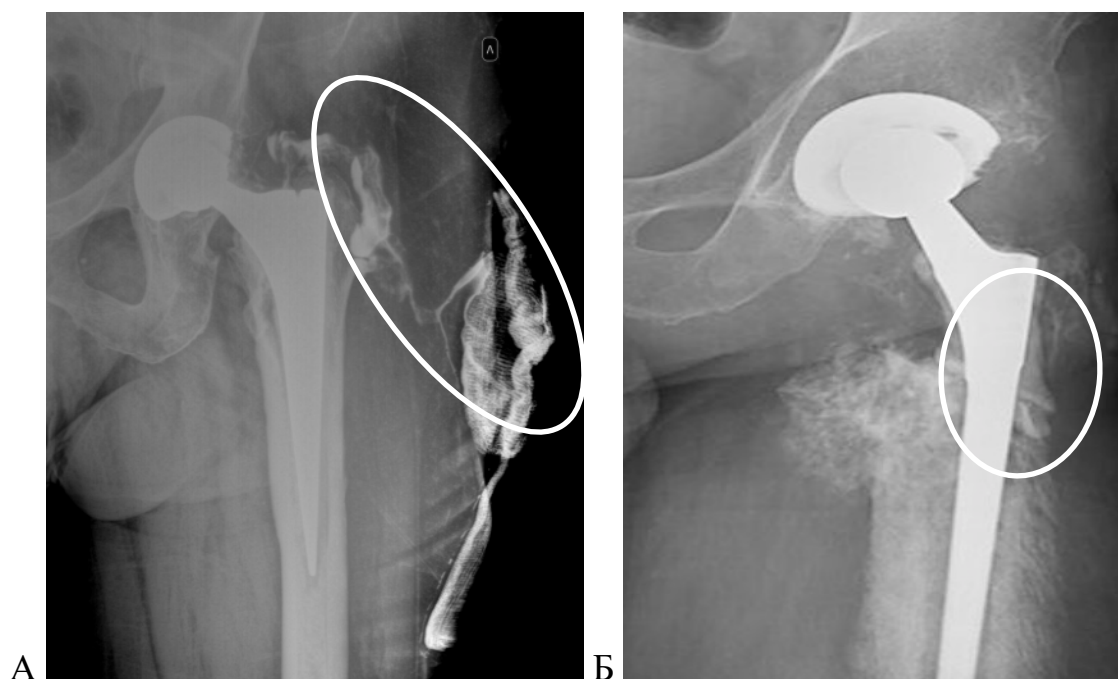


Рис. 2.2. Фистулография пациента с свищевой формой ППИ (А);
периостальная реакция в области установки бедренного компонента
эндопротеза ТБС (Б)

Исследование методом ультразвуковой эхографии (УЗИ) при подозрении на ППИ носило вспомогательный характер в случаях, когда вероятность инфекции очень высока, а выполнение аспирации бедра не позволяло получить пунктат. В таких ситуациях УЗИ помогало определить наличие зоны скопления жидкости (инфицированной гематомы, абсцесса) и при повторной пункции получить необходимые образцы патологического содержимого. УЗИ в указанных случаях выполняли с помощью ультразвуковой диагностической медицинской системы Logiq E9 (GE Medical Systems, США).

2.3.3. Методы микробиологического исследования образцов, полученных от пациентов с ППИ

Материалами для микробиологического исследования (МБИ) были:

- аспират, полученный при выполнении диагностической аспирационной пункции ТБС до операции и интраоперационно;

- не менее пяти тканевых биоптатов, забранных во время операции,
- удаленные компоненты эндопротеза или спейсера.

Пункцию ТБС выполняли в асептических условиях после обработки сустава растворами антисептиков согласно инструкции по применению препарата без использования местных анестетиков. Полученный аспират (0,5–4,0 мл) при помощи новой стерильной инъекционной иглы незамедлительно помещали во флакон со средой для гемокультур BacT/ALERT (PF PLUS) (рис. 2.3А) и направляли в течение часа в локальную лабораторию для МБИ. При отсутствии в аспирате примесей (крови, гноя и др.) дополнительно выполняли цитологическое исследование. Для этого часть полученного аспирата (не менее 1 мл) помещали в вакуумную пробирку S-Monovette EDTA K₃E/2.6 ml (SarstedtAG&Co., Германия) (рис. 2.3 Б) и направляли в лабораторию. При получении аспирата, удовлетворяющего требованиям к выполнению ЦИ, но в недостаточном объеме для выполнения как ЦИ, так и МБИ, предпочтение отдавали выполнению МБИ.



А



Б

Рис. 2.3 Аспират из полости тазобедренного сустава, помещенный во флакон со средой для гемокультур (А) и в вакуумную пробирку с К₃-ЭДТА (Б)

На интраоперационном этапе после кожного разреза, перед артротомией выполняли пункцию сустава по вышеописанному протоколу и при наличии

аспирата отправляли его для МБИ. Удаленные компоненты эндопротеза или спейсера направляли в лабораторию в стерильных контейнерах с 400 мл 0,9% стерильного физиологического раствора (рис. 2.4 А) для ультразвуковой обработки и последующего МБИ сонификационной жидкости. Так же для МБИ забирали из разных локализаций оперируемого сустава не менее 5 образцов перипротезных тканевых биоптатов, которые доставляли в лабораторию в стерильных пробирках с 5 мл анаэробного бульона для прихотливых микроорганизмов (рис. 2.4 Б). Транспортировку каждого из биоматериалов в лабораторию осуществляли в специальном пластиковом контейнере (рис. 2.4 В) в течение 1 часа с момента их получения.



А



Б



В

Рис. 2.4. Контейнер с удаленными компонентами спейсера (А); пробирки с тканевыми биоптатами (Б) и транспортировочный контейнер (В)

Доставленные в лабораторию флаконы BacT/ALERT[®] PLUS (bioMérieux, Франция) со средой и адсорбентом для выделения микроорганизмов из крови и стерильных биологических жидкостей использовали для качественного обнаружения и выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов (бактерий и дрожжевых грибов) из аспиратов КС, полученных на до- и/или интраоперационном этапе. Далее выполняли инкубацию 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.

Доставленные в лабораторию удаленные компоненты эндопротезов и спейсеры подвергали обработке в ультразвуковой мойке в течение 5 минут при температуре 37°C. Доставленный материал с отделения гнойной остеологии подвергали обработке в ультразвуковой мойке Elmasonic (Elma Schmidbauer GmbH, Германия) с частотой ультразвука 37 кГц и пиковой мощностью ультразвука 800 Вт. Материал, доставленный с «чистых» травматолого-ортопедических отделений, обрабатывали в мойке FinnSonic m15 (FinnSonic, Финляндия) с частотой ультразвука 40 кГц и мощностью 300 Вт. Соникационную жидкость по 0,5 мл засеивали на готовые питательные среды, тщательно втирая стерильным шпателем в агар. Доставленные в лабораторию тканевые биоптаты 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 (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие) 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 (*Escherichiacoli*, *Klebsiellapneumoniae*, *Pseudomonasaeruginosa* и другие) использовали среду Эндо, длительность инкубации составляла 18–24 часа. Анаэробные микроорганизмы (*Cutibacteriumacnes*, *Eggerthellalenta*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides fragilis* и другие) выделяли на агаре Шедлера с антибиотиками (ванкомицин 30 мкг, канамицин 30 мкг), длительность инкубации составляла 5 суток в анаэробных условиях, создаваемых при помощи Anoxomat Mark III CTS (Advanced Instruments Inc., США).

Биоматериал, доставленный из отделения, обрабатывали в ламинарных шкафах БМБ-II (Lamsystems, Россия) и после посева на питательные среды инкубировали в термостатах. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили на масс-спектрометре MALDI Microflex (BrukerDaltonik GmbH, Германия) или VactoScreen (Литех, Россия). Результаты МБИ принимали как диагностически значимые в случаях выделения штамма патогенного микроорганизма из одного образца или одинаковых штаммов условно-патогенного возбудителя с идентичным профилем антибиотикочувствительности 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). Оценку чувствительности и интерпретацию результатов проводили по ежегодно обновляемым критериям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) (онлайн-ресурс www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations).

2.4. Тактика лечения пациентов с ППИ

Всем пациентам, включенным исследование выполняли санацию очага ППИ с удалением эндопротеза (спейсера) и установкой (переустановкой) антимикробного спейсера. Оперативное вмешательство выполняли в

положении на здоровом боку под спинномозговой анестезией. При наличии свищевого хода в полость сустава вводили 10 мл 3% перекиси водорода, подкрашенной 1 мл бриллиантовой зелени. Доступ к тазобедренному суставу выполняли по ходу предыдущего послеоперационного рубца. После артротомии аспирировали (при наличии) 2–3 мл суставной жидкости для бактериологического анализа.

После вывиха эндопротеза выполняли тотальную синовэктомию и поэтапное удаление компонентов эндопротеза. В случае наличия костного цемента, винтов, серкляжей удаляли все вышеперечисленные ортопедические конструкции. При помощи шаровых фрез различного диаметра и костных ложек выполняли радикальную хирургическую обработку раны в области вертлужной впадины и костномозгового канала бедренной кости.

После этапа санации рану промывали следующим антисептиками: 2 литра 3% перекиси водорода, 2 литра 0,05% водного раствора хлоргексидина биглюконата и 1 литр 0,1% раствора полигексанида. На заключительном этапе операции выполняли установку антимикробного цементного спейсера (АЦС). У пациентов ретроспективной группы один спейсер был сформирован из костного цемента с гентамицином с добавлением 10 масс% ванкомицина. Пациентам группы 2 в состав костного цемента к аналогичной дозе ванкомицина добавляли 10 масс% препарата высокодисперсного серебра. Пациентам группы 3 был установлен антимикробный спейсер с наиболее эффективной комбинацией антимикробных препаратов по результатам эксперимента: ванкомицин 5 масс% в сочетании с препаратом высокодисперсного серебра и азтреонама по 10 масс%.

Санитрующие операции завершали постановкой активной дренажной системы из поливинилхлорида по Редону. Накладывали швы на рану послойно. В случае установки блоковидного антимикробного цементного спейсера в конце операции накладывали деротационный сапожок на оперированную конечность.

В послеоперационном периоде все пациенты, получали парентеральную антибактериальную терапию 10-14 дней с последующим переходом на пероральные препараты на 4-6 недель. Пациенты ретроспективной группы получали стартово ванкомицин по 1,0 г 2 р/сутки и ципрофлоксацин по 0,6 г 2 раза в сутки. В связи с высоким уровнем резистентности грамотрицательных возбудителей, установленным по результатам локального мониторинга, у пациентов проспективной части исследования стартовая терапия включала ванкомицин по 1,0 2 раза в сутки + цефоперазон/сульбактам 4,0 2 раза в сутки. В случае наличия результата дооперационного МБИ аспирата, в котором выделенный возбудитель не входил в спектр стандартной стартовой терапии, его корректировали. Окончательную коррекцию проводили в послеоперационном периоде при получении окончательных результатов МБИ интраоперационного биоматериала.

Результаты лечения пациентов были прослежены и изучены в течение 1 года после проведенных saniрующих операций личного обзвона каждого пациента и консультаций в КДО НМИЦ ТО им Р.Р. Вредена. 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 2-х лет после saniрующего этапа у пациентов групп 1 и 2 и в течение 6 месяцев в группе 3. Неблагоприятным исходом считали развитие рецидива после saniрующей операции или после reimплантации ЭП, а также летальный исход в связи с генерализацией инфекционного процесса, в течение срока наблюдения.

2.5. Методы статистического анализа данных клинической части исследования

Данные о включаемых в исследование пациентах вносили в электронную базу MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США). Статистический

анализ проводили с использованием программы Past, версия 4.15, 2023 (Норвегия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых 51 и более). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M_{cp}) и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представляли с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ). Категориальные данные описывали в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10) или критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления 11 и более). Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на исследуемую когорту пациентов рассчитывали границы 95% ДИ. Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

2.6. Методы экспериментальной части исследования

2.6.1. Бактериологические методы исследования образцов костного цемента различного состава

Данную часть диссертационного исследования выполняли на базе научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена». Образцы костного цемента получали путем смешивания 40 г сухой части костного цемента с различными комбинациями антимикробных препаратов: ванкомицин, азтреонам, меропенем, фосфомицин, амикацин, цефтазидим и повиаргол (табл. 2.3) и последующим добавлением и перемешиванием ММА. Из полученной массы с применением силиконовой формы формировали стандартные образцы в виде бусин диаметром $9,00 \pm 0,48$ мм и весом $0,40 \pm 0,04$ грамма (рис. 2.5). Наиболее эффективной считали комбинацию АМ-препаратов, добавление которой в состав КЦ предупреждало формирование микробных биопленок и демонстрировало наиболее продолжительную АМА в отношении тест-штаммов бактерий.

Таблица 2.3

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%



Рис. 2.5. Образцы КЦ в виде бус для оценки антимикробной активности

2.6.2. Методика изучения продолжительности антимикробной активности тестируемых образцов костного цемента

Длительность антимикробной активности (АМА) оценивали в отношении эталонных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, относящихся к ведущим грамположительным и грамотрицательным возбудителям ППИ. В качестве тест-штаммов использовали *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 33495, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Образцы КЦ (в трех повторностях) помещали в 3 мл физиологического раствора (0,9% NaCl) и инкубировали при 37°C. Через 24 часа образцы импрегнированного

костного цемента переносили в свежий физиологический раствор и продолжали инкубировать в прежних условиях.

Взвесь суточной культуры бактерий (0,5 McF) распределяли по поверхности агара Мюллера-Хинтона. После каждых суток инкубации 10 мкл инкубационного раствора с образцами наносили в дубликатах на готовый бактериальный газон и инкубировали при 37°C 24 часа. Об антимикробной активности судили по наличию зоны подавления роста бактериальной культуры в месте нанесения капли (рис. 2.6).

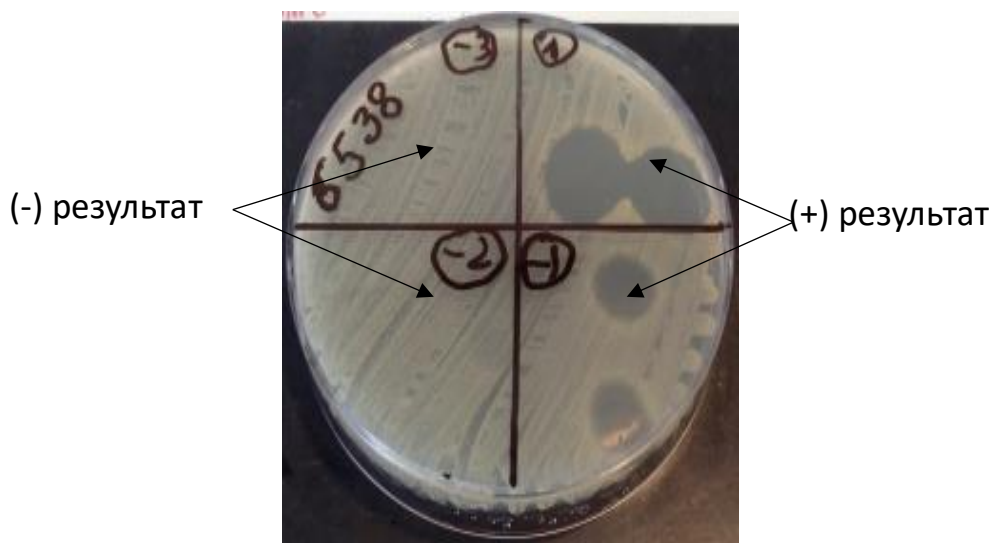


Рис. 2.6. Подавление зон роста бактериальной культуры

Процедуру повторяли до потери образцом АМА. Далее образцы оставляли в физиологическом растворе, через неделю оценивали наличие АМА и переносили образцы КЦ в свежий физиологический раствор еще на одну неделю. После того как образцы переставали быть активными в отношении эталонных штаммов, инкубацию увеличили до месяца и продолжали ежемесячно определять наличие АМА. Процедуру повторяли до потери образцами АМА.

2.6.3. Методика оценки антибиопленочной активности образцов КЦ

Биопленки чувствительных к бактериофагам штаммов формировали по методу O'Toole.

В 4 лунки плоскодонного планшета вносили по 125 мкл питательной среды LB, 125 мкл ПБФ и 20 мкл бактериальной взвеси (1×10^8 КОЕ/мл). В контрольные лунки вносили только питательную среду и взвесь бактерий. Планшеты инкубировали 24 часа при 37°C, затем промывали, высушивали и окрашивали 0,1% раствором генцианвиолета с последующей спиртовой экстракцией. Биомассу сформированных пленок оценивали по оптической плотности (ОП) полученных экстрактов красителя при 570 нм. Степень биопленкообразования оценивали в соответствии с критериями Stepanovic, 2014. Процентное ингибирование биопленкообразования рассчитывали, используя методику Kumari, 2020. Планшеты инкубировали 24 часа при 37 °C, затем промывали, высушивали и опытные лунки обрабатывали 200 мкл ПБФ (контрольные – LB-бульон).

Через 24 часа лунки промывали, высушивали и окрашивали 0,1% раствором генцианвиолета с последующей спиртовой экстракцией (96% этанол). Биомассу пленок оценивали по оптической плотности полученных экстрактов при 570 нм (Spectrostar Nano).

Полученные результаты по оценке антибиопленочных свойств тестируемых образцов костного цемента были проанализированы в программе GraphPad Prism 9.0 (США) с использованием t-теста. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

2.6.4. Методика определения прочностных свойств образцов КЦ

Образцы КЦ, импрегнированные наиболее эффективной комбинацией антимикробных препаратов, были протестированы на деформационно-

прочностные свойства в филиале федерального государственного бюджетного учреждения "Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова национального исследовательского центра "Курчатовский институт"- Институт высокомолекулярных соединений (филиал НИЦ "Курчатовский институт"-ПИЯФ-ИВС). Для изготовления образцов для испытаний на растяжение, сжатие и изгиб использовали формы из металла, обработанные тонким слоем антиадгезионной смазки на основе кремний-органических смол для предотвращения прилипания полимеризованного материала к форме (рис. 2.7). Заготовки извлекали и нарезали в соответствии с методом испытания:

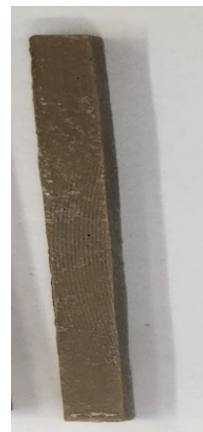
- для испытания на изгиб – образцы с размерами рабочей части 30 мм, шириной ~ 5 мм и толщиной ~ 3мм (рис. 2.7 А);
- для испытания на растяжение – лопатки с размерами рабочей части 25 мм, шириной ~ 4 мм и толщиной ~2мм (рис. 2.7 Б);
- для испытания на сжатие – образцы в форме цилиндров с высотой рабочей части~10 мм, диаметром ~8,5 мм (рис. 2.7 В).



А



Б



В

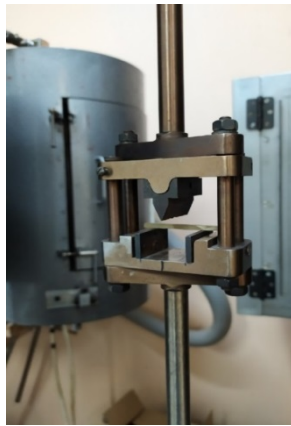
Рис. 2.7. Образцы КЦ для механических испытаний на: А – растяжение; Б – сжатие; В – изгиб

Исследование деформационно-прочностных свойств готовых образцов на растяжение (рис. 2.8 А), изгиб (с использованием зажимов для трехточечного изгиба) (рис. 2.8 Б) и сжатие (с использованием зажимов для сжатия) (рис. 2.8

В) выполняли при комнатной температуре на разрывной машине 1958У-10-1 (Россия) (рис. 2.8).



А



Б



В

Рис. 2.8. Разрывная машина 1958У-10-1 (Россия)

По результатам испытания антибактериальных спейсеров на разрыв определяли следующие характеристики: модуль упругости при разрыве (E), предел прочности при разрыве (σ_p) и относительную деформацию до разрыва (ϵ_p). По результатам испытания на изгиб определяли модуль упругости на изгиб E , предел прочности на изгиб (σ_p) и относительная деформация до разрушения (ϵ_p). Испытания образцов на сжатие выполняли аналогичным способом как при испытаниях на изгиб и растяжение.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

В главе представлены результаты изучения влияния локальной антибактериальной терапии на эффективность купирования инфекционного процесса в ходе комплексного лечения 112 пациентов с хронической ППИ ТБС (группа 1). В ходе работы было проведено сравнительное исследование результатов МБИ до- и интраоперационных материалов. Выполнен сравнительный анализ исходов лечения в зависимости от соответствия антимикробных препаратов, использованных для импрегнации цементных спейсеров, выделенным из интраоперационно забранного материала возбудителям.

В ходе выполнения хирургического вмешательства после удаления компонентов эндопротеза (спейсера) и радикальной хирургической обработки области инфекционного очага всем пациентам группы 1 имплантировали АМС, сформированный из официального костного цемента, содержащего гентамицин в объеме 4,22 масс%, дополнительно импрегнированный 10 масс% ванкомицина.

В ходе исследования ППИ в области ТБС считали купированной в случаях успешного выполнения второго этапа хирургического лечения, предполагающего реимплантацию эндопротеза тазобедренного сустава, и/или при отсутствии повторных saniрующих операций любого типа на протяжении минимум 2 лет после saniрующей операции.

Неблагоприятным исходом выполнения saniрующего этапа хирургического лечения считали развитие рецидива инфекционного процесса, а именно выполнение пациентам, включенным в исследование, повторных saniрующих операций, выявление у них локальных и/или системных

признаков ППИ при выполнении второго этапа или в ходе контрольных осмотров или при телефонном опросе

3.1. Сравнительный анализ результатов МБИ до- и интраоперационных материалов пациентов группы 1

Анализ результатов бактериологических исследований дооперационного материала показал, что положительный рост микроорганизмов был получен в 73,2% случаев (82 из 112). Всего дооперационно из биоматериалов 82 пациентов было изолировано 87 штаммов возбудителей (табл. 3.1). Ведущими патогенами были стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки), доля которых в общей структуре составила 59,8%. При этом частота выделения резистентных к метициллину штаммов (MRS) была 38,5% (20 из 52) случаев. Среди грамотрицательных возбудителей, доля которых составила 10,3%, встречались неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) и представители семейства Enterobacteriaceae. Анаэробные бактерии были представлены *Cutibacterium spp.*

Положительный рост микроорганизмов из интраоперационного материала был получен в 96,4% случаев (108 из 112), что значимо отличалось от результатов МБИ дооперационных материалов ($p < 0,001$). Всего интраоперационно у 108 пациентов было выделено 143 возбудителя. Ведущими патогенами как и при МБИ дооперационного материала были стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки), доля которых в общей структуре составила 63%. Однако доля *S. epidermidis* при МБИ исследовании интраоперационного материала возросла почти в 2,5 раза ($p > 0,05$) в сравнении с таковой дооперационно, и составила 32,2% от общего числа возбудителей, тогда как частота выделения *S. aureus* снизилась с 33,3% до 25,9% ($p > 0,05$). Доля резистентных к метициллину штаммов стафилококков в сравнении с МБИ дооперационного биоматериала значимо не различалась и составила 38,8% (35 из 90) случаев.

Доли грамотрицательных возбудителей, включая неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) и представителей семейства Enterobacteriaceae, в группах сравнения были сопоставимы. Анаэробные бактерии были представлены также *Propionibacterium sp.* (Табл. 3.1).

Таблица 3.1

Спектр возбудителей, выделенных из до- и интраоперационного материала пациентов группы 1

Возбудители	Кол-во до опер.		Кол-во интраопер.	
	n	%	n	%
<i>S. epidermidis</i>	20	22,9	46	32,2
<i>S. aureus</i>	29	33,3	37	25,9
Enterococcus spp.	7	8	12	8,4
Неферментирующие бактерии (<i>P. aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter spp.</i>)	4	4,6	8	5,6
Другие КНС	3	3,4	7	4,9
<i>Streptococcus spp.</i>	4	4,6	10	7
Fem. Enterobacteriace	5	5,7	7	4,9
<i>Cutibacterium spp.</i>	3	3,4	5	3,5
<i>Corynebacterium spp.</i>	7	8	3	2,1
<i>Candida spp.</i>	2	2,3	2	1,1
Другие	3	3,4	6	4,2
Итого	87	100	143	100

Примечание (здесь и далее): другие КНС – коагулазонегативные стафилококки за исключением *S. epidermidis*; fem. Enterobacteriace – *K. pneumoniae*, *E. coli*.

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 грамотрицательные бактерии чаще выделялись в составе микробных ассоциаций, чем грамположительные соответственно в 42,8% (6 из 14) и 25,5% (25 из 98) случаев ($p = 0,057$),

Таким образом, сравнительный анализ полученных данных показал, 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 (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Частота соответствия результатов МБИ до- и интраоперационных материалов в группе 1, проценты

3.2 Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов группы 1

У пациентов группы 1 исследуемые лабораторные показатели перед выпиской были сопоставимы с результатами полученными при поступлении в стационар (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Динамика лабораторных показателей группы 1

Лабораторные показатели	Группа 1		P value
	При поступлении	Перед выпиской	
Гемоглобин, г/л, Ме (МКИ)	120 (104-131)	101 (95-107)	0,349
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (МКИ)	7,8 (6,4-9,4)	7,2 (5,5-8,2)	0,744
СРБ, мг/мл, Ме (МКИ)	25,9 (11,2-44,8)	19,2 (12-31,6)	0,356
СОЭ, мг/мл, Ме (МКИ)	50 (28-75,5)	47 (34-67,7)	0,762

3.3. Результаты лечения пациентов ретроспективной группы в зависимости от этиологии ППИ

В целом по результатам опроса (осмотра) пациентов группы 1 было выявлено 23,2% (26 из 112) случаев развития рецидива ППИ.

Установленные пациентам группы 1 спейсеры содержали в своем составе гентамицин и ванкомицин. Анализ чувствительности выделенных возбудителей ППИ к указанным антибиотикам, показал, что ванкомицин был активен в отношении всех выделенных от пациентов штаммов анаэробных бактерий и Грам(+) кокков (рис. 3.2), которые являются ведущими патогенами ППИ, что и определяет его широкое применение в комплексном лечении профильных пациентов. Однако в случаях, когда в этиологии ППИ принимали участие только Грам (-) бактерии, доля которых составила 10,5%, или грибы, применение ванкомицина для дополнительной импрегнации костного цемента было нецелесообразным.

Несмотря на то, что гентамицин является препаратом широкого спектра действия, за исключением 85% штаммов метициллин-чувствительных

стафилококков, и 57% – *P.aeruginosa*, подавляющее большинство штаммов других бактерий, включая грамотрицательные, были устойчивы к данному препарату. Кроме того, по результатам исследований разных авторов, данный препарат характеризуется крайне непродолжительной антимикробной активностью в составе костного цемента, которая длится только в первые несколько суток. В связи с указанными фактами далее была изучена эффективность saniрующего этапа в зависимости от соответствия чувствительности выявленного возбудителя ванкомицину.

Кроме того, в группе 1 в двух случаях из интраоперационного материала был получен рост *Candida spp.*, которые не входят в спектр активности антибиотиков в составе антимикробного спейсера.

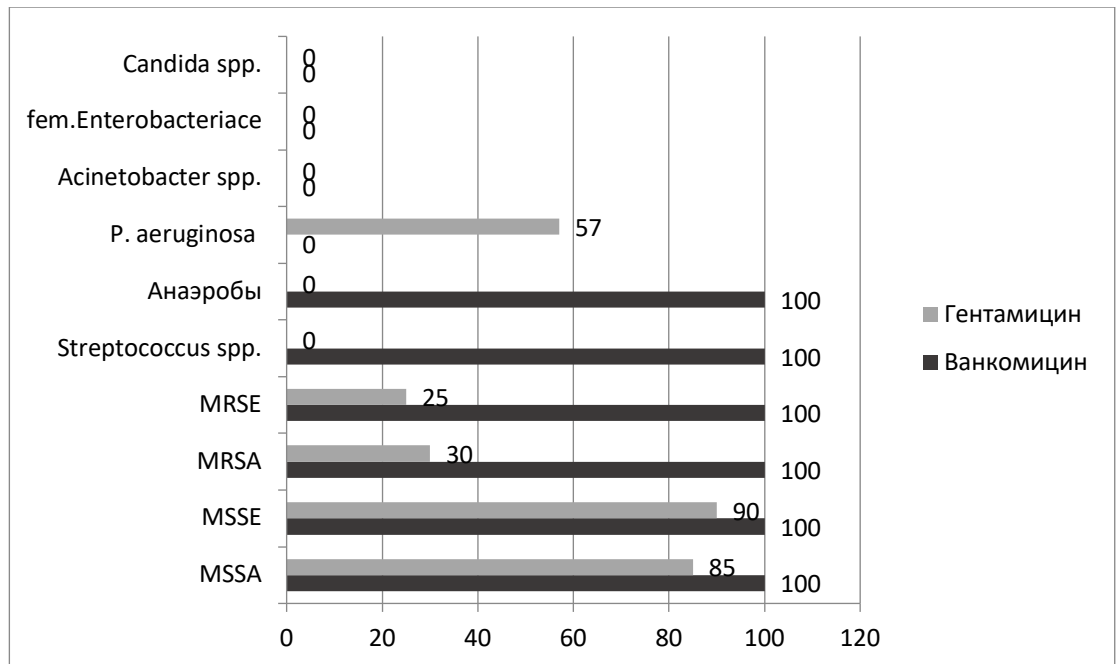


Рис. 3.2 Чувствительность возбудителей ППИ, выделенных от пациентов группы 1, к антибиотикам в составе спейсера

С учетом установленных в ходе исследования фактов пациенты ретроспективной группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1.1 были включены 92 из 112 (82,1%) пациентов с ППИ, вызванной чувствительными к ванкомицину возбудителями, а именно Грам(+) бактериями и анаэробами без участия Грам (-) патогенов. В подгруппу 1.2 – 20

из 112 пациентов (17,9%), у которых ППИ была обусловлена возбудителями, устойчивыми к ванкомицину, а именно Грам (-) бактериями и грибами, а также 4 случая культуронегативной ППИ. Доля пациентов с рецидивами инфекции в анализируемых подгруппах 1.1 и 1.2 была сопоставима и составила соответственно 22,8% (21 из 92) и 25% (5 из 20). При этом медиана срока развития рецидива составила 2 месяца (МКИ 0–13,25).

Второй этап лечения пациентов с хронической ППИ ТБС (ревизионное эндопротезирование) был выполнен в 72,2% случаях (82 из 112), медиана срока выполнения ревизионного эндопротезирования составила 10 месяцев (МКИ 7–12), 4 пациента предпочли жизнь со спейсером.

3.4. Резюме

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.

Таким образом, необходим поиск комбинаций антимикробных препаратов для импрегнации цементных спейсеров, которые обеспечат

увеличение спектра и длительности антимикробной активности костного цемента, что приведет к повышению клинической эффективности купирования ППИ при выполнении saniрующих операций. С целью разработки новых комбинаций антимикробных препаратов для импрегнации костного цемента при формировании антимикробного спейсера была выполнена экспериментальная часть исследования.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ В ОТНОШЕНИИ ВЕДУЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОСТАВЕ АНТИМИКРОБНОГО СПЕЙСЕРА

В данной главе представлены результаты экспериментального исследования антимикробной активности образцов гентамицин-содержащего костного цемента с добавлением различных антимикробных препаратов и их комбинаций. В исследование были включены антибиотики, характеризующиеся активностью в отношении грамотрицательных бактерий: азтреонам, меропенем, фосфомицин, амикацин, цефтазидим, в том числе и в сочетании с препаратом высокодисперсного серебра (повиаргола). Контрольными были образцы официального гентамицин-содержащего КЦ (K1) и его комбинация с ванкомицином (K2), которая чаще всего применяется при лечении ППИ. Антимикробную активность изучали в отношении наиболее частых возбудителей ППИ: среди грамположительных бактерий – *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), среди грамотрицательных – *Klebsiella pneumoniae* ATCC 33495, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

После определения наиболее активных комбинаций было проведено изучение их антибиопленочной активности в составе костного цемента, а также исследовано их влияние на деформационно-прочностные свойства костного цемента.

4.1. Антимикробная активность образцов костного цемента, импрегнированного антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных бактерий

Для выполнения первой серии экспериментов было сформировано 5 групп образцов костного цемента, в составе каждого из которых было не более

двух антибиотиков с общей долей в составе костного цемента не более 10 масс. %.

Наименьшую продолжительность АМА в отношении ведущих патогенов грамположительных и грамотрицательных возбудителей показали контрольные образцы (К1), которые были эффективны в отношении метициллин-чувствительного *S. aureus* в течение 7 суток, *K. pneumoniae* – 6 суток, *P. aeruginosa* – 3 суток и не проявили активность в отношении MRSA (рис. 4.1). Дополнительная импрегнация официального гентамицин-содержащего костного цемента 10 масс. % ванкомицина позволила в два раза пролонгировать эффективность в отношении *P. aeruginosa*, что, по-видимому, определяется удлинением элюции гентамицина. Данная комбинация проявила антимикробную эффективность в отношении штаммов MRSA в течение 4 суток и продлила эффективность в сравнении с контрольными образцами в отношении MSSA 29213 до 9 суток.

Экспериментальные образцы, содержащие в составе 10 масс. % амикацина, не характеризовались длительной антимикробной активностью в отношении грамположительных штаммов, но были эффективны в течение 10 суток против *K. pneumoniae*. Образцы, содержащие только меропенем (10 масс. %), также не показали длительную АМА, которая ограничивалась одной неделей против MSSA и *K. pneumoniae*. Единственным препаратом, добавление которого в КЦ продлило АМА в отношении MSSA и *K. pneumoniae*, был фосфомицин, однако в отношении MRSA и *P. aeruginosa* его активность была недостаточна и составила 5 и 3 суток соответственно.

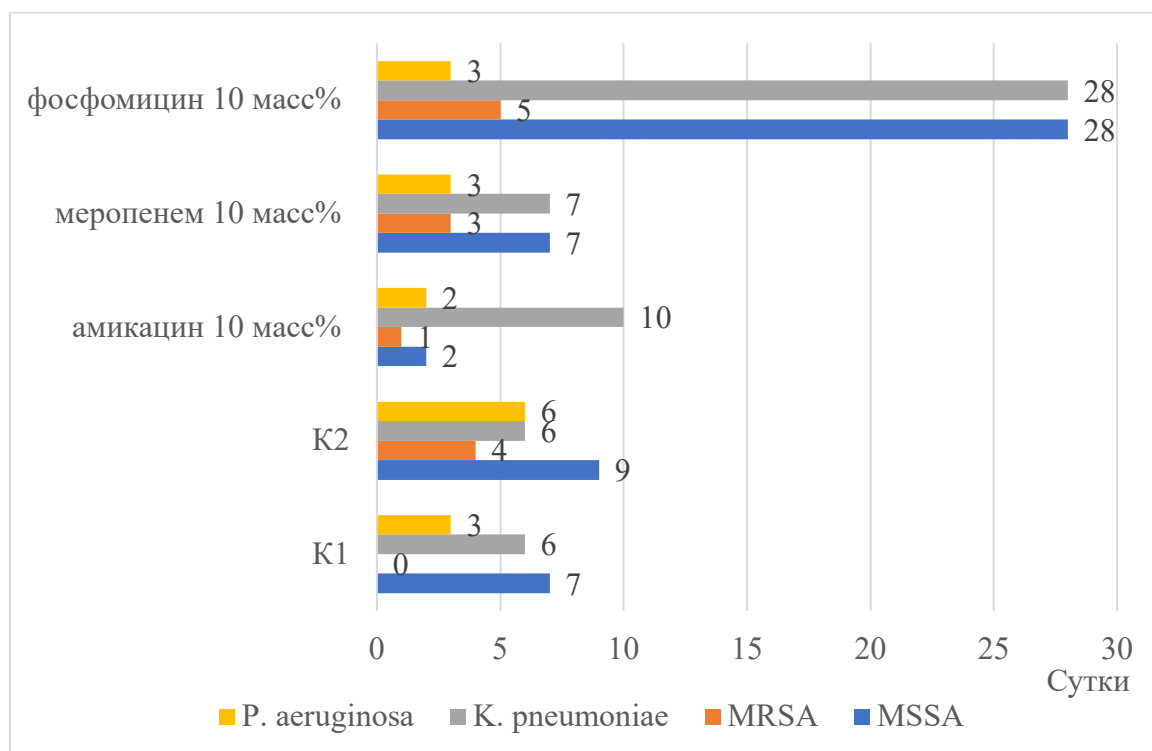


Рис. 4.1. Длительность антимикробной активности образцов костного цемента в зависимости от добавленного антибиотика

Примечание здесь и далее:

K1 - контрольные образцы гентамицин-содержащего костного цемента,
K2 - образцы костного цемента с добавлением ванкомицина (10 масс%).

4.2. Влияние различных доз высокодисперсного серебра на продолжительность АМА костного цемента

4.2.1. Антимикробная активность костного цемента после импрегнации комбинациями антибиотиков с 5 масс.% высокодисперсного серебра

Все образцы для второй серии экспериментов содержали 5 масс.% высокодисперсного серебра (ВД-Ag) и дополнительно один или два антибиотика. Всего было протестировано 4 группы опытных образцов.

Добавление ВД-Ag к фосфомицину, который в первой серии экспериментов показал наибольшую активность, продлило антимикробную активность образцов КЦ в отношении *P. aeruginosa* более чем в 2 раза, но не было эффективным в отношении MSSA, MRSA и *K. pneumoniae* (рис. 4.2). Дополнение последнего состава ванкомицином (2,5 масс.%) увеличило

продолжительность антимикробной активности образцов в отношении MRSA в 3 раза, *K. pneumoniae* – почти в 2 раза. Образцы КЦ с добавлением равных долей (по 5 масс.%) ВД-Ag, ванкомицина и меропенема не продемонстрировали длительной антимикробной активности, максимальный срок подавления роста (10 сут.) был установлен в отношении *K. pneumoniae*. Аналогичная комбинация с цефтазидимом вместо меропенема также не позволила пролонгировать антимикробную активность в отношении исследуемых штаммов. Длительность АМА последних двух комбинаций в целом не превышала активности контрольных образцов К1 и К2.

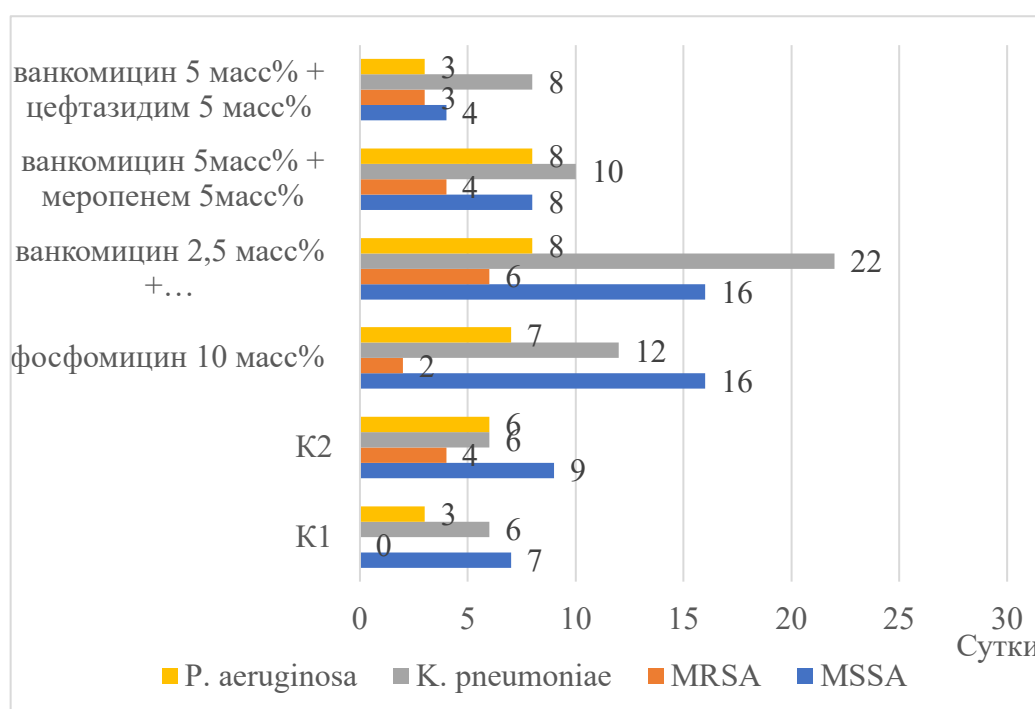


Рис. 4.2 Длительность антимикробной активности образцов костного цемента импрегнированных ВД-Ag в дозе 5 масс.% в сочетании с различными антибиотиками

4.2.2 Антимикробная активность костного цемента после импрегнации комбинациями антибиотиков с 10 масс.% высокодисперсного серебра

Все образцы для третьей серии экспериментов содержали 10 масс.% ВД-Ag и один-два антибиотика в разных количествах. Всего было протестировано 11 опытных групп образцов. Большинство тестируемых в

третьей серии экспериментов комбинаций характеризовались более продолжительной активностью в составе костного цемента в отношении эталонных штаммов в сравнении с контрольными образцами К1 и К2 (рис. 4.3).

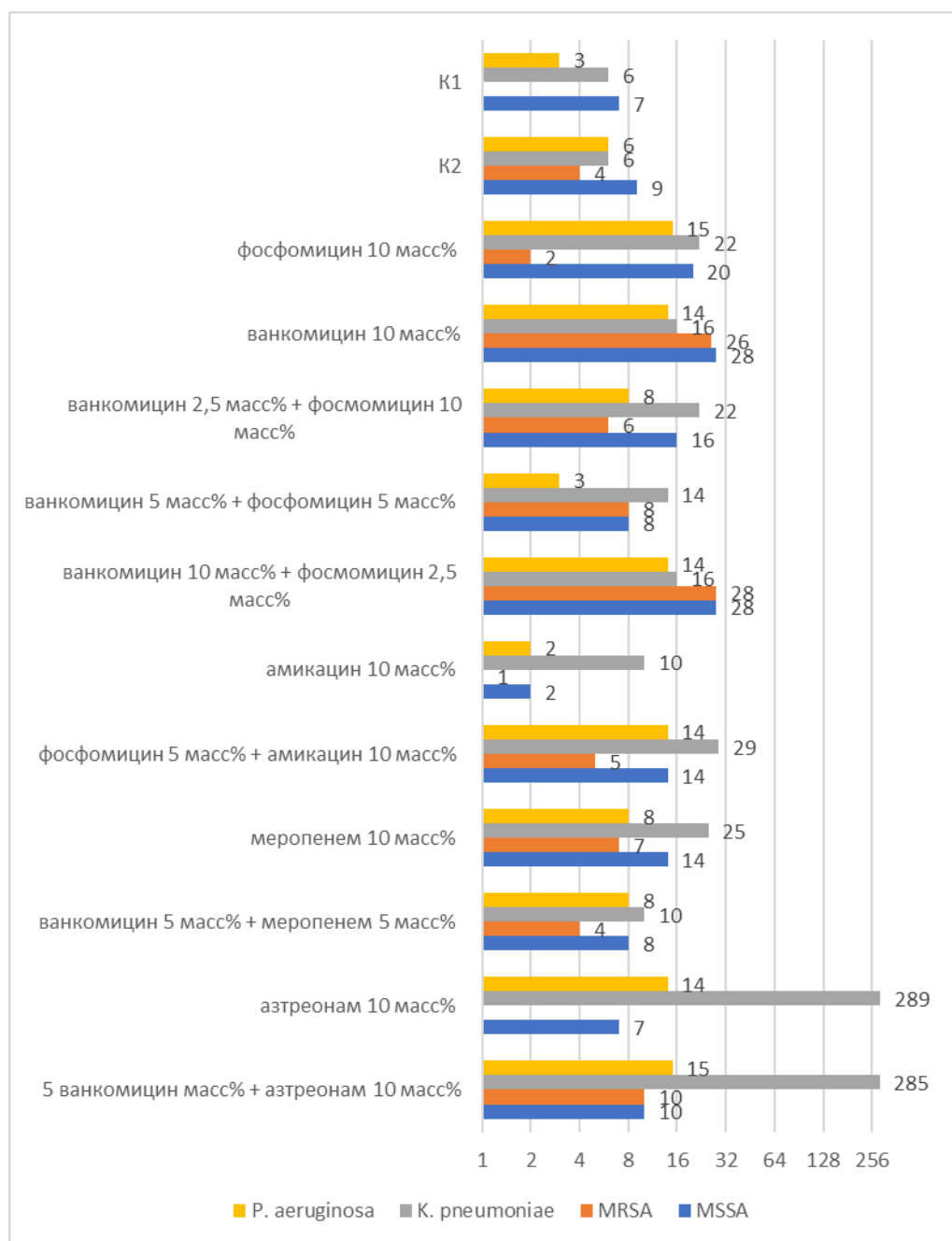


Рис. 4.3 Длительность антимикробной активности образцов костного цемента импрегнированных ВД-Аг в дозе 10 масс.% в сочетании с различными антибиотиками

Увеличение дозы до 10 масс.% позволило пролонгировать длительность антимикробной активности образцов костного цемента содержащих 10 масс.% фосфомицина в отношении эталонных штаммов бактерий почти в 2 раза. Аналогичная доза ванкомицина в составе образцов также позволила увеличить длительность их АМА в отношении стафилококков до 26 суток и грамотрицательных патогенов – до двух недель. Комбинация ванкомицина (2,5 масс.%) и фосфомицина (10 масс.%) не показала увеличение продолжительности действия в сравнении с предыдущими образцами цемента. При равных долях ванкомицина и фосфомицина (по 5 масс.%) регистрировали снижение АМА в отношении всех исследуемых штаммов, кроме MRSA (увеличилась до 8 суток). Наиболее продолжительную антимикробную активность комбинация ванкомицина и фосфомицина определяли в дозах 10 масс.% и 2,5 масс.% соответственно. В данных пропорциях АМА образцов в отношении тестируемых штаммов стафилококков длилась до 28 суток, а в отношении грамотрицательных штаммов более двух недель, что было сопоставимо с комбинацией ВД-Аг с ванкомицином по 10 масс.%.

Увеличение дозы ВД-Аг не позволило продлить антимикробную активность образцов костного цемента с содержанием 10 масс.% амикацина. Однако добавление к последней комбинации фосфомицина (5 масс.%) привело к некоторой пролонгации активности образцов, в частности в отношении *K. pneumoniae* до 29 суток. Комбинация ВД-Аг и меропенема (10 масс.%) активно подавляла рост стафилококков в течение 7-14 дней, *K. pneumoniae* – 25 суток, но снижение дозы меропенема до 5 масс.%, несмотря на добавление 5 масс.% ванкомицина привело к снижению длительности активности образцов в отношении всех тестируемых штаммов, кроме *P. aeruginosa* до 8 суток. В целом вся эта группа образцов не показала преимуществ в сравнении с костным цементом, импрегнированным наиболее простой комбинацией Вд-Аг и ванкомицина (по 10 масс.%).

В отношении грамотрицательных бактерий максимальную продолжительность активности проявили образцы КЦ, содержащие комбинацию ВД-Ag и азтреонама в равных долях по 10 масс.%. Данная комбинация подавляла рост *K. pneumoniae* в течение 289 суток и *P. aeruginosa* – 14 суток, но у нее отсутствовала активность в отношении стафилококков. Добавление к последнему составу 5 масс.% ванкомицина позволило добиться расширения спектра антимикробной активности образцов костного цемента в отношении грамположительных штаммов до 10 суток, *K. pneumoniae* – 285 суток и *P. aeruginosa* – более двух недель.

4.3. Оценка антибиопленочной активности наиболее активных комбинаций в составе костного цемента

Для проведения эксперимента в качестве опытных были выбраны образцы КЦ, содержащие 10 масс.% ВД-Ag, дополнительно импрегнированные ванкомицином (10 масс.%) или азтреонамом 10 масс.% или азтреонамом (10 масс.%) в сочетании с ванкомицином (5 масс.%). В качестве контрольных образцов 1 и 2, аналогично экспериментам по оценке антимикробной активности были образцы К1, К2.

Оценка антибиопленочной активности образцов, продемонстрировавших наиболее длительную антимикробную активность по результатам трех серий экспериментов, проведена в отношении *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), *K. pneumoniae* ATCC 33495, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Антибиопленочную активность всех образцов определяли дважды: при сохранении (опыт 1) и после окончания (опыт 2) антимикробной активности в отношении каждого эталонного штамма бактерий. Результаты представлены в таблицах 4.1 и 4.2.

Различия в биомассе зрелых биопленок определяли в сравнении с оптической плотностью раствора с отрицательным контролем (К(-)) – образцы костного цемента, инкубированного в стерильной питательной среде без бактерий.

Таблица 4.1. Биомасса 48-часовых биопленок эталонных штаммов стафилококков на поверхности импрегнированных образцов костного цемента (единицы оптической плотности)

Образец	K(-)	O1	p^1	O2	p^2
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA)					
Контроль 1	0,066±0,002	0,061±0,001	0,999	0,098±0,001	0,043
Контроль 2	0,110±0,004	0,136±0,001	0,006	0,336±0,005	0,001
КЦ-гента + ванкомицин 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %	0,208±0,010	0,214±0,002	0,999	0,528±0,014	0,001
КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+ ванкомицин 5 масс. %	0,211±0,015	0,205±0,003	0,999	0,411±0,002	0,001
КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+	0,186±0,05	0,182±0,002	0,999	0,279±0,003	0,012
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (MRSA)					
Контроль 1	0,066±0,002	0,070±0,003	0,318	0,078±0,001	0,053
Контроль 2	0,110±0,004	0,110±0,002	1,000	0,310±0,012	0,31
КЦ-гента + ванкомицин 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %	0,208±0,010	0,173±0,045	0,482	0,368±0,004	0,008
КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+ ванкомицин 5 масс. %	0,211±0,015	0,199±0,009	0,999	0,312±0,006	0,009
КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+	0,186±0,05	0,173±0,014	0,999	0,286±0,03	0,01

Примечания здесь и к таблице 4.2:

K(-) – отрицательный контроль со стерильной питательной средой.

O1 – опыт 1 с образцами КЦ, сохраняющими антимикробную активность.

O2 - опыт 2 с образцами КЦ по окончании их антимикробной активности.

p^1 – статистическая значимость различий результатов опытов K(-) и O1.

p^2 – статистическая значимость различий результатов опытов O1 и O2.

В ходе экспериментов установлено, что все опытные образцы предупреждали формирование микробных биопленок на своей поверхности

при наличии у них антимикробной активности, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий в массе зрелых биопленок в опыте 1 в сравнении со стерильной питательной средой. При этом на контрольных образцах К2 была выявлена возможность формирования биопленок эталонных штаммов MSSA и *K.pneumoniae*, несмотря на сохраняющуюся антимикробную активность в отношении этих бактерий (табл. 4.2). По окончании антимикробной активности (опыт 2) на всех опытных и контрольных образцах были выявлены сформированные биопленки эталонных штаммов бактерий, что свидетельствует о необходимости своевременной замены спейсеров на постоянные эндопротезы.

Таблица 4.2

Биомасса 48-часовых биопленок грамотрицательных бактерий на поверхности импрегнированных образцов костного цемента
(единицы оптической плотности)

Образец	K(-)	O1	p^1	O2	p^2
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 33495					
Контроль 1	0,066±0,002	0,061±0,002	0,999	0,100±0,002	0,025
Контроль 2	0,110±0,004	0,304±0,005	0,026	0,310±0,007	0,999
КЦ-гента + ванкомицин 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %	0,208±0,010	0,201±0,002	0,999	0,541±0,012	0,001
КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+ ванкомицин 5 масс. %	0,211±0,015	0,208±0,012	0,999	0,338±0,003	0,022
КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+	0,186±0,05	0,188±0,002	0,999	0,351±0,012	0,001
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853					
Контроль 1	0,066±0,002	0,059±0,002	0,80	0,086±0,02	0,043
Контроль 2	0,110±0,004	0,103±0,004	0,68	0,319±0,002	0,001
КЦ-гента + ванкомицин 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %	0,208±0,010	0,200±0,004	0,75	0,477±0,016	0,001

Продолжение таблицы 4.2

КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+ ванкомицин 5 масс. %	0,211±0,015	0,199±0,003	0,77	0,36±0,006	0,01
КЦ-гента+ азтреонам 10 масс. %+ повиаргол 10 масс. %+	0,186±0,05	0,182±0,013	0,99	0,26±0,006	0,025

4.4. Исследование механических свойств наиболее эффективных образцов костного цемента

Для изучения механических свойств были выбраны образцы, продемонстрировавшие наиболее длительную антимикробную активность в отношении грамотрицательных штаммов. Контролем служили образцы из гентамицин-содержащего костного цемента без дополнительной импрегнации. Опытные образцы были сформированы из аналогичного костного цемента с добавлением 10 масс% ВД-Ag и отличались по составу антибиотиков:

1. КЦ1 – 10 масс.% азтреонама
2. КЦ2 – 10 масс.% азтреонама + 5 масс.% ванкомицина.

Для оценки архитектуры поверхности образцов в зависимости от добавленных препаратов была выполнена стереоскопии скола образцов КЦ1, КЦ2 и контрольных образцов (контроль 1), которые были сформированы из гентамицин содержащего костного цемента без добавления антибиотиков. Также было выполнено исследование деформационно-прочностных свойств костного цемента при испытаниях образцов костного цемента на растяжение, изгиб и сжатие

4.4.1. Деформационно-прочностные свойства образцов при испытании на растяжение, изгиб и сжатие

Анализ механических свойств образцов на разрыв показал, что модуль упругости E лежит в пределах ~ 1600 МПа, предел прочности σ_r в диапазоне ~ 18 -20 МПа, относительная деформация до разрыва ϵ_r в диапазоне $\sim 1,3$ -1,6%

(табл. 4.3). При испытании на изгиб видно, что модуль упругости E образцов составляет 1840 МПа, предел прочности σ_p 46-49 МПа, относительная деформация до разрыва $\varepsilon_p \sim 3,0\%$. Модуль упругости при сжатии образцов составляет 533 МПа, предел прочности ~ 110 МПа, относительная деформация при сжатии в пределах 25%. Статистически значимых различий в изменении деформационно-прочностных свойств исследуемых образцов не установлено, несмотря на то, что общая доля препаратов для импрегнации составляла в образцах КЦ1 и КЦ2 соответственно 20 масс.% + доля гентамицина 4,22 масс.% и 25 масс.% + аналогичная доза гентамицина.

Таблица 4.3

Деформационно-прочностные свойства при испытании на растяжение

Испытание	Обозначение образца	σ , МПа	E , МПа	ε_p , %
На растяжение	КЦ 1	21,1 $\pm$ 1,6	1600 $\pm$ 23	1,6 $\pm$ 0,2
	КЦ 2	18,2 $\pm$ 1,8	1590 $\pm$ 55	1,3 $\pm$ 0,1
На изгиб	КЦ 1	46,6 $\pm$ 2,3	1840 $\pm$ 964	3,0 $\pm$ 0,1
	КЦ 2	49,0 $\pm$ 2,2	1830 $\pm$ 69	3,2 $\pm$ 0,3
На сжатие	КЦ 1	105 $\pm$ 11	533 $\pm$ 69	24,8 $\pm$ 1,3
	КЦ 2	109 $\pm$ 7	533 $\pm$ 22	26,1 $\pm$ 3,8

4.4.2. Сравнительный анализ деформационно-прочностных свойств наиболее эффективных образцов в сравнении с контрольной группой

Статистически значимых различий в пределах прочности при испытании на сжатие и изгиб между тестируемыми образцами, включая контрольные из официального гентамицин-содержащего цемента, не установлено ($p > 0,05$). В то же время установлено снижение предела прочности образцов на растяжение по мере увеличения суммарной массовой доли препаратов для импрегнации: 20% в образцах КЦ1 и 25% – в КЦ 2 (рис. 4.4).

Было установлено снижение предела прочности на растяжение образцов КЦ1 и КЦ2 соответственно на 45,8% ($p < 0,005$) и 53,3% ($p < 0,005$) в сравнении с контрольными образцами.

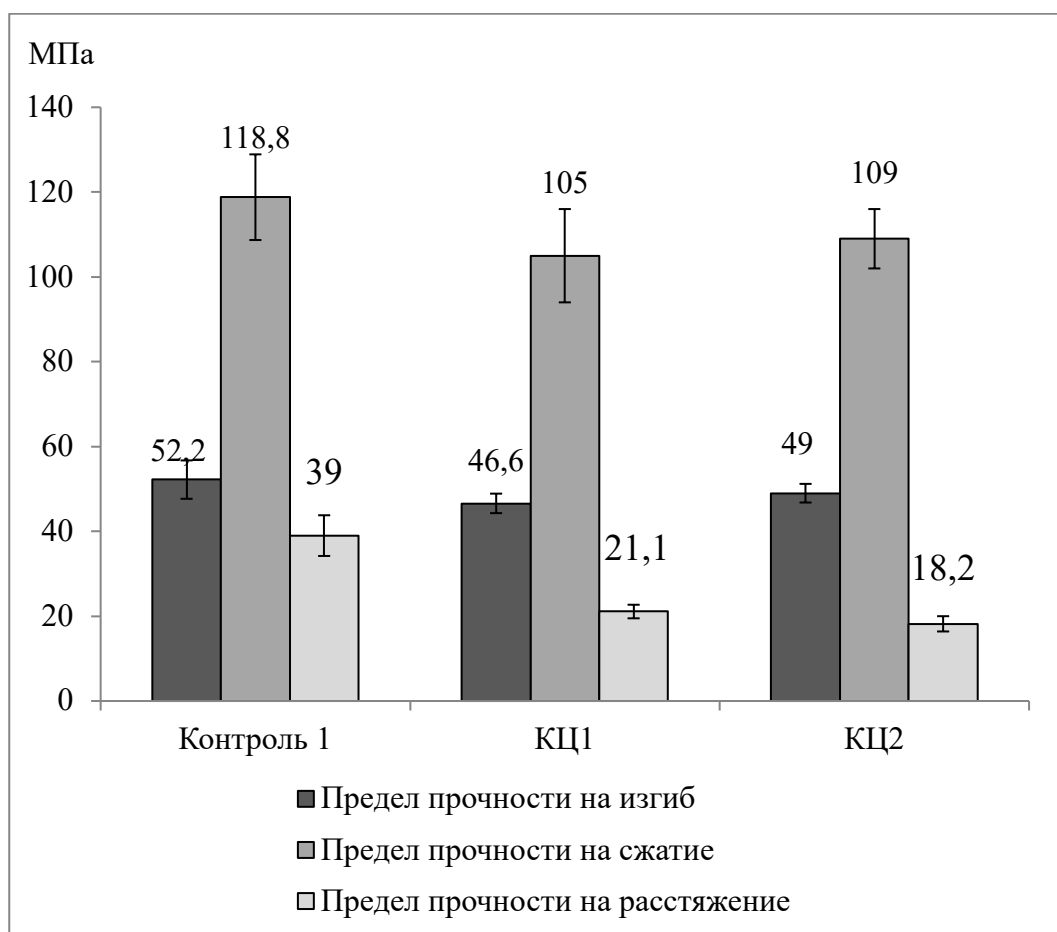


Рис. 4.4. Механические свойства образцов костного цемента
в зависимости от состава

Согласно межгосударственному стандарту ГОСТ ISO 5833–2011, акрилцементы должны соответствовать ряду требований по остаточной деформации и полимеризации: прочности при изгибе (не менее 50 МПа), модулю упругости при изгибе (не менее 1800 МПа) и прочности при сжатии (не менее 70 МПа). Сравнивая данные, полученные в результате испытания контрольных образцов, со значениями ГОСТ, можно сказать о том, что они удовлетворяют требованиям стандарта в отношении средних значений прочности при изгибе — 52,2 МПа (ДИ 95% 47,7–56,7) и прочности при сжатии — 118,8 МПа (ДИ 95% 108,7–128,9). Пределы прочности образцов с

дополнительными антибактериальными препаратами в составе были несколько ниже значений стандарта по прочности при изгибе и составили для образцов КЦ5 и КЦ6 — 46,6 (ДИ 95% 43,3–48,9) и 49 МПа (ДИ 95% 46,8–51,2) соответственно, но значимых различий между анализируемыми показателями в сравнении с контрольными образцами получено не было.

4.5. Резюме

В ходе выполнения экспериментальной части работы было протестировано двадцать образцов костного цемента различного состава. По-видимому, на продолжительность антимикробной активности образцов в отношении широкого спектра бактерий влияет совокупность двух параметров – состав комбинаций и увеличение их массовой доли. Можно предположить, что именно эти параметры способствуют увеличению пористости костного цемента, что было показано при стереоскопии поверхности сколов цементных образцов. В свою очередь, увеличение пористости способствует большей элюции антибиотиков. При этом неравная продолжительность подавления роста бактерий будет зависеть не только от спектра активности антибиотика, но и от его концентрации, создаваемой вокруг спейсера, особенно если они имеют небольшую молекулярную массу, как, к примеру, фосфомицин.

Добавление в состав костного цемента дополнительно одного антимикробного препарата в дозе 10 масс.% не позволило значимо повлиять на продолжительность и спектр активности образцов. Также не было получено существенного положительного эффекта при исследовании антимикробной активности образцов, импрегнированных антибиотиками в сочетании с ВД-Ag 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-Ag 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. Практически

одинаковые результаты по продолжительности активности в отношении всех 4 штаммов бактерий были получены для комбинаций ВД-Ag (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-Ag (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-Ag (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.

Изучение формирования биопленок на образцах костного цемента позволило получить экспериментальное подтверждение необходимости замены спейсеров по окончании их антимикробного действия в связи с высоким риском адгезии к их поверхности бактериальных клеток, образования новых биопленок и сохранения персистирующей инфекции.

Таким образом, полученные результаты о продолжительной антимикробной активности с сохранением основных деформационно-прочностных характеристик позволяют провести клиническую апробацию разработанной композиции у пациентов с хронической ППИ, обусловленной грамотрицательными бактериями.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО СЕРЕБРА В СОСТАВЕ АНТИМИКРОБНОГО СПЕЙСЕРА НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРОФИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В главе представлены результаты изучения влияния локальной антибактериальной терапии на эффективность купирования инфекционного процесса в ходе комплексного лечения 111 пациентов (группа 2) с хронической ППИ ТБС. В ходе выполнения хирургического вмешательства после удаления компонентов эндопротеза (спейсера) и радикальной хирургической обработки области инфекционного очага всем пациентам группы 2 имплантировали АМС, сформированный из официального костного цемента, содержащего гентамицин в объеме 4,22 масс.%, дополнительно импрегнированный 10 масс.% ванкомицина и 10 масс.% препарата высокодисперсного серебра (Повиаргол, ООО «Технолог», Россия, ЛСР-008192/08-161008).

Было проведено сравнительное исследование результатов МБИ биоматериалов, забранных до операции и интраоперационно. Выполнен внутригрупповой сравнительный анализ исходов лечения в зависимости от соответствия антимикробных препаратов, использованных для импрегнации цементных спейсеров, выделенным из интраоперационно забранного материала возбудителям. Влияние применения Вд-Ag в составе спейсера на результаты лабораторного обследования и клиническую эффективность купирования инфекции после санирующего этапа лечения оценивали в сравнении с исходами лечения группы 1.

В ходе исследования ППИ в области ТБС считали купированной в случаях успешной реимплантации эндопротеза как второго этапа хирургического лечения и/или при отсутствии повторных санирующих операций любого типа на протяжении минимум 2 лет после санирующей операции.

Неблагоприятным исходом выполнения saniрующего этапа хирургического лечения считали развитие рецидива инфекционного процесса, а именно выполнение пациентам, включенным в исследование, повторных saniрующих операций, выявление у них локальных и/или системных признаков ППИ при выполнении второго этапа или в ходе контрольных осмотров/ опросов.

5.1. Сравнительный анализ результатов МБИ до- и интраоперационных материалов пациентов группы 2

Установлено, что положительный рост микроорганизмов из дооперационного материала был получен в 80,1% случаев, тогда как при исследовании интраоперационных образцов – в 98,2% случаев ($p=0,006$). Всего дооперационно у 96 пациентов было выделено 103 возбудителя. При исследовании интраоперационных биоматериалов данный показатель вырос в 1,3 раза и составил 133 возбудителя, только в 2 случаях результаты были культуroneгативными.

Спектры возбудителей, выделенных из до- и интраоперационных материалов, были сопоставимы: ведущими патогенами были стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки), доля которых составила соответственно 63,2% и 56,3% ($p>0,05$). При этом частота выделения резистентных к метициллину штаммов *Staphylococci* дооперационно была 44,6% (29 из 65), при МБИ интраоперационного материала – 48% (36 из 75) ($p=0,374$). Из дооперационного материала в 1,5 раза чаще изолировали представителей семейства Enterobacteriaceae, чем штаммы неферментирующих бактерий, тогда как интраоперационно бактерии fam. Enterobacteriaceae встречались в 2,5 раза реже неферментирующих патогенов. В целом доля грамотрицательных бактерий, выделенных из до- и интраоперационного материала, была сопоставима ($p>0,05$) и составила соответственно 9,7% (10 из 103) и 10,5% (14 из 133). Доли анаэробных

бактерий в результатах до- и интраоперационного МБИ значимо не отличались и были представлены *Cutibacterium* spp.(табл. 5.1).

Таблица 5.1

Спектр возбудителей, выделенных из до- и интраоперационного
материала пациентов группы 2

Возбудители	Кол-во дооп.		Кол-во интраоп.	
	n	%	n	%
<i>S. epidermidis</i>	29	28,2	39	29,3
<i>S. aureus</i>	28	27,2	32	24,0
<i>Enterococcus</i> spp.	14	13,6	20	15,0
Неферментирующие бактерии (<i>P. aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter</i> spp.)	4	3,9	10	7,5
другие КНС	8	7,8	4	3,0
<i>Streptococcus</i> spp.	6	5,8	6	4,5
fem. <i>Enterobacteriace</i>	6	5,8	4	3,0
<i>Cutibacterium</i> spp.	2	3,5	3	2,2
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1,9	2	1,5
Другие	4	3,9	13	9,8
ИТОГО	103	100	133	100

Сравнительный анализ показал, что 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 ($p=0,131$) (рис. 5.1).

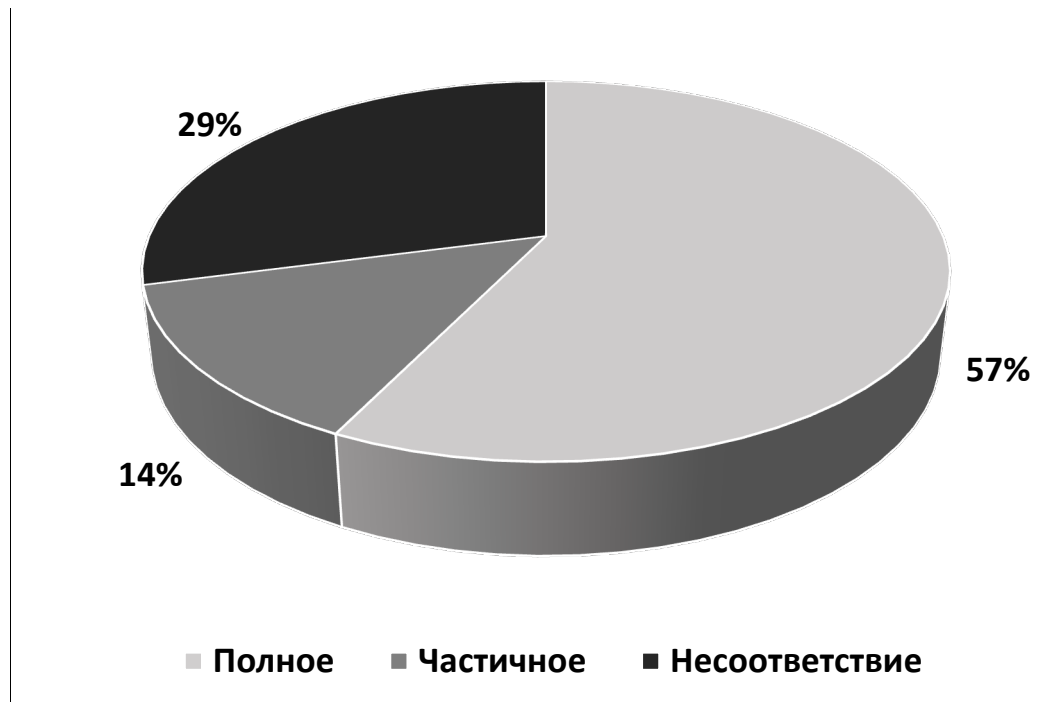


Рис. 5.1. Соответствие до- и интраоперационных возбудителей

Доля случаев полимикробной инфекции по данным исследования интраоперационного материала в 1,75 раза превышала аналогичный дооперационный показатель и составила 18,9% (21 из 111) и 10,8% (12 из 111) соответственно ($p=0,090$). При этом грамотрицательные бактерии значимо чаще выделялись в составе микробных ассоциаций, чем грамположительные – соответственно в 41,2% (7 из 17) и 14,9% (14 из 94) случаев ($p=0,04$).

С учетом выявления тенденции к существенной доле случаев частичного и полного несоответствия результатов МБИ до- и интраоперационных материалов в обеих изученных клинических группах 1 и 2 дальнейший анализ микробной этиологии будет проводиться по результатам исследования интраоперационного материала.

5.2. Результаты анализа чувствительности выделенных интраоперационно возбудителей антибиотикам в составе антимикробного спейсера у пациентов группы 2

Анализ чувствительности выделенных возбудителей ППИ к указанным антибиотикам, показал, что как и в группе 1, ванкомицин был

активен в отношении всех анаэробных бактерий и Грам(+) кокков (рис. 5.2). Однако в случаях, когда в этиологии ППИ принимали участие только Грам (-) бактерии, доля которых составила 12,8%, применение ванкомицина для дополнительной импрегнации костного цемента было нецелесообразным.

К гентамицину сохраняли чувствительность 83% (30 из 36) штаммов метициллин-чувствительных стафилококков, и 50% – *P.aeruginosa*, что было сопоставимо с ретроспективной группой, в которой доли чувствительных штаммов для указанных микроорганизмов составили соответственно 85% и 57%. Среди всех выделенных бактерий в спектр гентамицина не входили или были к нему устойчивы 72,2% штаммов (96 из 133). К ванкомицину сохраняли чувствительность все выделенные штаммы грамположительных и анаэробных бактерий, в спектр активности данного антибиотика не входили только грамотрицательные бактерии, доля которых в спектре возбудителей составила 12,8% (17 из 133). В связи с указанными фактами далее была изучена эффективность санирующего этапа в зависимости от соответствия чувствительности выявленного возбудителя ванкомицину.

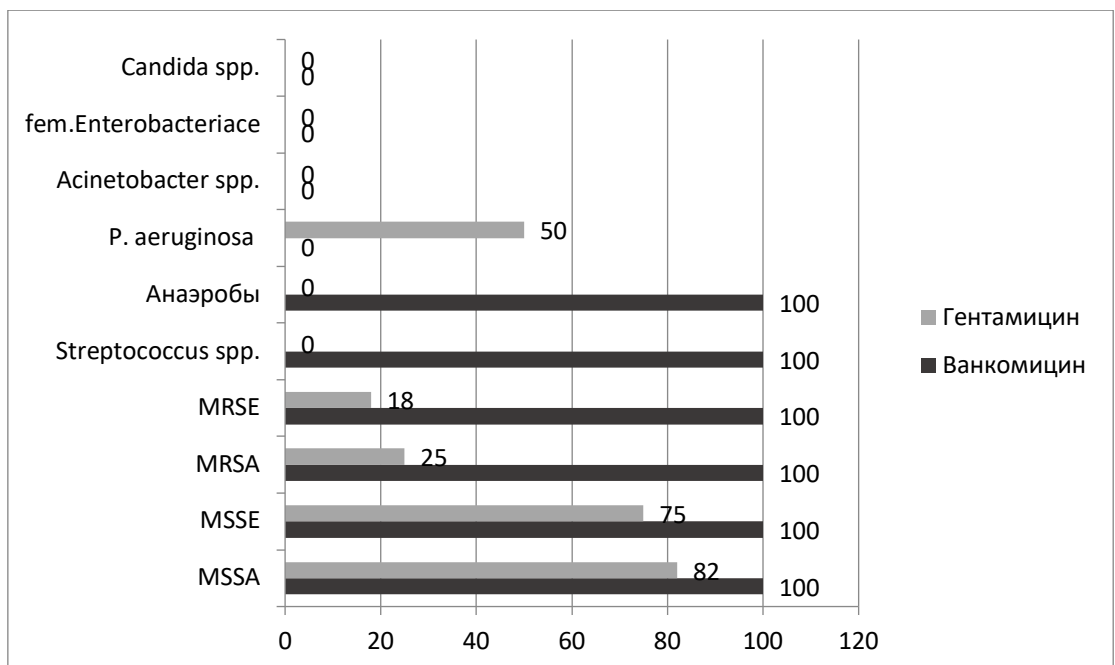


Рис. 5.2. Чувствительность возбудителей ППИ, выделенных от пациентов группы 2, к антибиотикам в составе спейсера

5.3. Сравнительный анализ структуры возбудителей ППИ у пациентов групп 1 и 2

Спектр возбудителей, выделенных из интраоперационно забранных материалов, был сопоставим в группах сравнения (рис. 5.3). Лидирующие позиции сохраняли стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки), доля которых в общей структуре составила 63% (90 из 143) и 56,3% (75 из 133) соответственно в группах 1 и 2 ($p=0,059$).

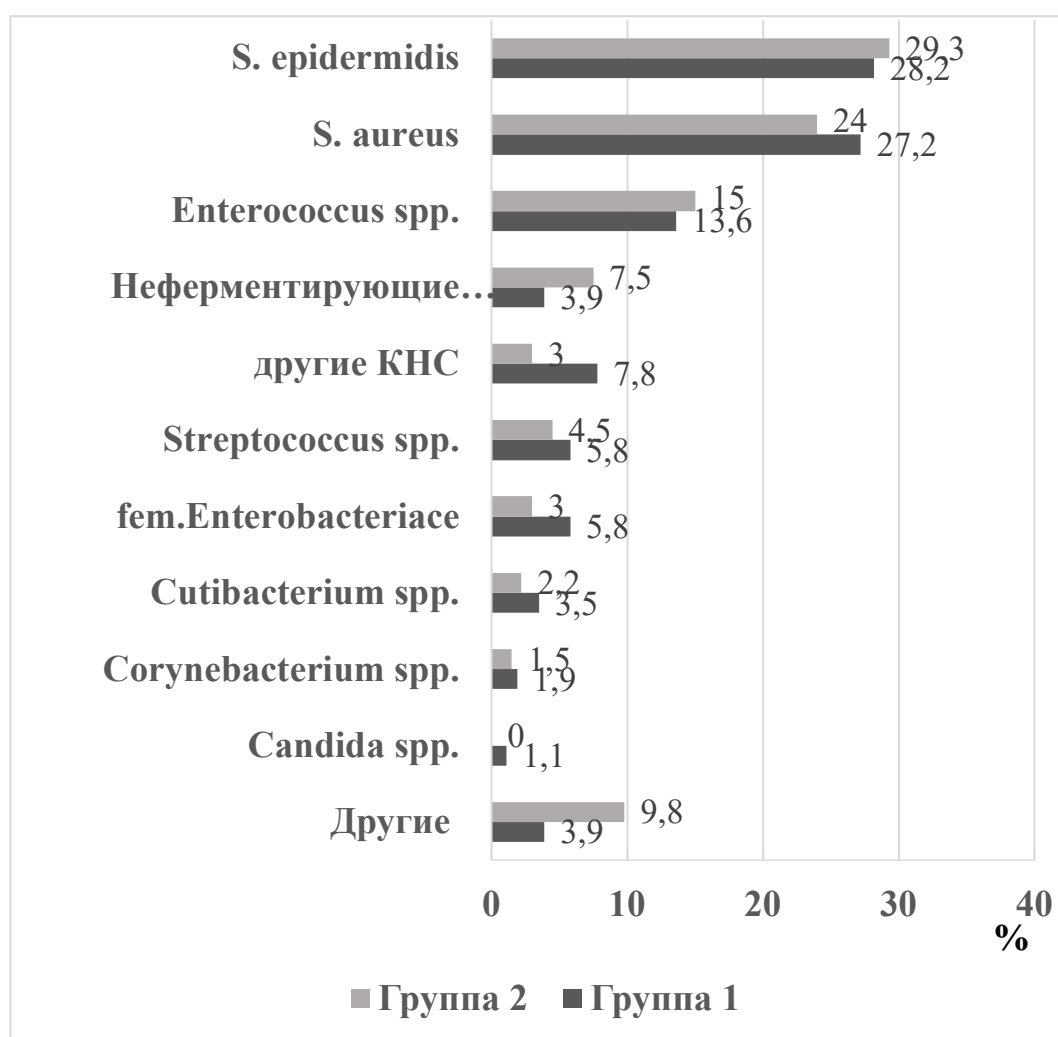


Рис. 5.3 Сопоставление спектра возбудителей в группах 1 и 2, %

Частота выделения резистентных к метициллину стафилококков в группах сравнения значимо не отличалась и составила соответственно 38,8% (35 из 90) и 48% (36 из 75) ($p=0,240$). Грамотрицательные бактерии в спектре

возбудителей составили 10,5% (15 из 143) и 12,8% (17 из 133) соответственно ($p=0,553$). Частота встречаемости и видовой спектр анаэробных бактерий в группах 1 и 2 также были сопоставимы.

Микробные ассоциации при МБИ интраоперационных материалов группы 2 были выделены в 18,9% (21 из 111) случаев, что несколько меньше чем в группе 1, в которой данный показатель составил 27,7% (31 из 112) ($p=0,122$).

5.4. Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациентов групп 1 и 2

Группы сравнения 1 и 2 были сопоставимы по уровню гемоглобина, маркеров воспаления крови (СРБ, СОЭ) и количеству лейкоцитов на момент поступления пациентов в стационар (табл. 5.2). В послеоперационном периоде в группе 2 наблюдалась более выраженная динамика нормализации СОЭ в сравнении с дооперационным уровнем ($p=0,003$) и при сопоставлении с группой 1 ($p=0,005$).

Таблица 5.2

Динамика лабораторных показателей в группах сравнения

Лабораторные показатели	При поступлении		Р value	Перед выпиской		Р value
	Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2	
Гемоглобин, г/л, Ме (МКИ)	120 (104-131)	118(103-130)	0,745	101 (95-107)	101 (93-108)	0,849
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (МКИ)	7,8 (6,4-9,4)	7,6 (6-9,3)	0,325	7,2 (5,5-8,2)	6,1 (4,9-8,1)	0,623
СРБ, мг/мл, Ме (МКИ)	25,9 (11,2-44,8)	23,8 (9,3-42,8)	0,203	19,2 (12-31,6)	13,8 (7,2-23,4)	0,339
СОЭ, мг/мл, Ме (МКИ)	50 (28-75,5)	51 (27-68)	0,533	47 (34-67,7)	*35 (14-50)	0,005

Примечание: * - значимо отличается от исходного уровня при поступлении ($p=0,003$).

5.5. Влияние применения высокодисперсного серебра в составе костного цемента на исходы лечения

Группы сравнения были сопоставимы по поло-возрастному составу. Средний возраст больных группы 1 составил 61 год (МКИ 45–69 лет). Доля мужчин составила 48,2% (n=54), доля женщин – 51,8% (n=58). Средний возраст больных группы 2 составил 63 года (МКИ 54–69 лет). Доля мужчин 51,4% (n=57), доля женщин 48,6% (n=54).

Эффективность купирования ППИ после saniрующего этапа лечения с применением Вд-Ag в составе антимикробного спейсера несколько превышала таковую в группе 1 и составила соответственно 82,9% и 76,4% ($p>0,05$). Средний срок развития рецидива в группе 2 составил 1 месяц (МКИ 0–9), в группе 1 – 2 месяца (МКИ 0–13,25) ($p=0,565$). При этом доля пациентов с рецидивами инфекции в группе 2 составила 17,1% (19 из 111), что было в 1,3 раза ниже аналогичного показателя в группе 1 ($p=0,257$).

Далее был проведен внутригрупповой субанализ исходов лечения пациентов в группе 2 аналогично выполненному ранее для ретроспективной группы 1 (п.п 3.2). В подгруппу 2.1 было включено 92 из 111 пациентов (82,9%) с ППИ, вызванной входящими в спектр активности и чувствительными к ванкомицину возбудителями: Грам(+) и анаэробные бактерии без участия Грам(-) патогенов. В подгруппу 2.2 – 19 пациентов (17,1%), из которых 17 – с грамотрицательной этиологией ППИ и 2 случая – с культуронегативной ППИ. Установлено, что частота рецидивов в подгруппах 2.1 и 2.2 составила соответственно 14,1% (13 из 92) и 31,5% (6 из 19) ($p=0,067$).

Применение высокодисперсного серебра в составе КЦ позволило в 1,6 раза снизить долю рецидивов ППИ, вызванной Грам(+) бактериями в сравнении с ретроспективной группой ($p=0,129$) (рис. 5.4). Однако не оказало положительного эффекта на результаты лечения в случаях, когда ППИ была вызвана Грам(-) патогенами ($p=0,649$). Установлено, что участие в этиологии ППИ грамотрицательных возбудителей при применении в составе КЦ ванкомицина и Вд-Ag 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, что может быть следствием возросшего уровня устойчивости грамотрицательных бактерий к гентамицину и отсутствия прямой антимикробной активности препарата серебра в костном цементе.

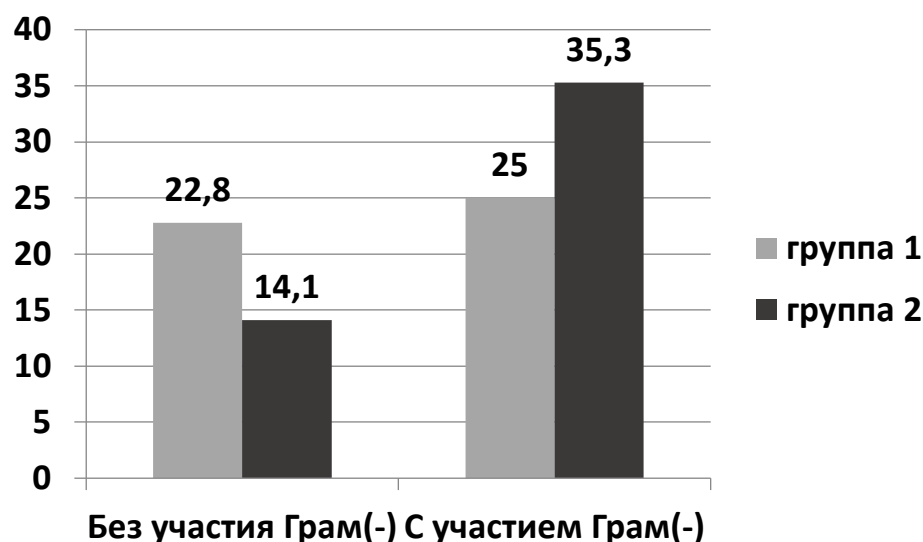


Рис. 5.4. Доля пациентов (%) с рецидивами ППИ после saniрующего этапа у пациентов групп 1 и 2 в зависимости от участия в этиологии инфекции Грам(-) бактерий

Далее был проведен субанализ эффективности лечения пациентов групп 1 и 2 в зависимости от моно- и полибактериальной этиологии инфекционного процесса. Доли пациентов с моно- и полибактериальной инфекцией в группах сравнения были сопоставимы ($p > 0,5$) (рис. 5.5).

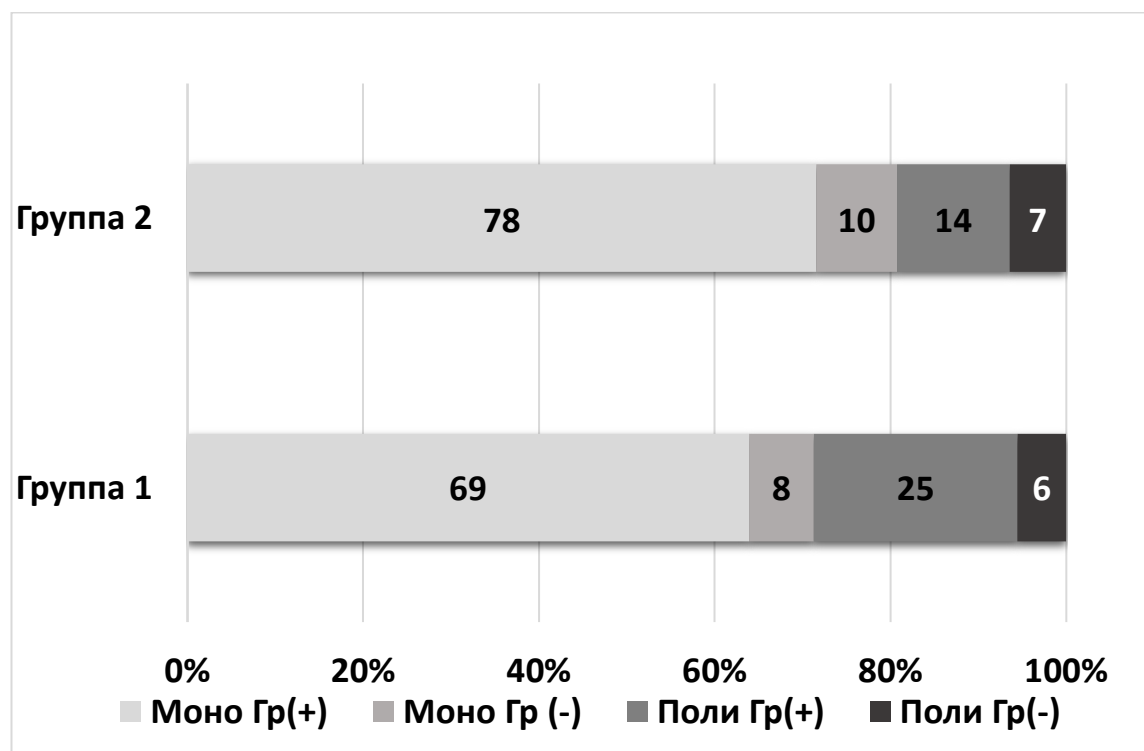


Рис. 5.5 Распределение пациентов групп сравнения в зависимости от этиологии инфекции (n)

Установлено, что у пациентов группы 2 с монобактериальной ППИ, обусловленной грамположительными бактериями, рецидивы инфекционного процесса развивались значимо реже ($p=0,012$), чем в аналогичной подгруппе ретроспективной группы (рис. 5.6). Малое количество наблюдений с монобактериальной Грам(-) инфекцией в группах 2 и 1 (соответственно 10 и 8) не позволило получить статистическую значимость различий в частоте рецидивов, которая составила соответственно 40% (4 из 10) и 12,5 (1 из 8) ($p=0,196$). При полимикробной ППИ применение ВД-Ag для дополнительной импрегнации костного цемента также не показало преимуществ.

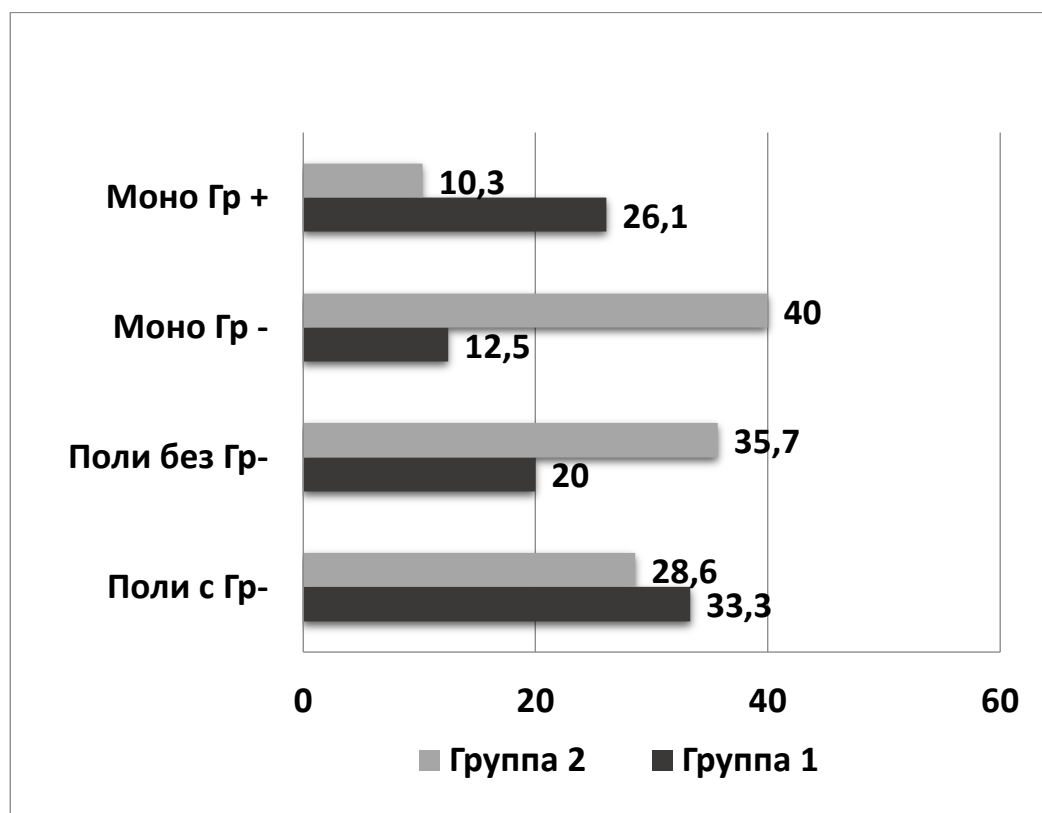


Рис. 5.6. Доля пациентов с рецидивами ППИ в зависимости от этиологии инфекции

При двухлетнем сроке наблюдения установлено, что среди пациентов группы 2 с благоприятным исходом лечения (92 из 111 – 82,9%) второй этап двухэтапного лечения хронической ППИ ТБС был выполнен в 88% случаях (81 из 92). При этом медиана между saniрующим этапом и выполнением ревизионного эндопротезирования составила 8 месяцев (МКИ 6–11). Остальные 11 пациентов группы 2 предпочли жизнь со спейсером.

Контрольный опрос пациентов при 5-летнем наблюдении показал отсутствие признаков рецидивов у всех пациентов, которым была выполнена реимплантация эндопротеза, и у 7 пациентов, отказавшихся от второго этапа лечения, что позволяет сделать заключение о стойком купировании инфекционного процесса. Остальные 4 пациента, отказавшиеся от второго этапа лечения, потеряны для наблюдения. Данных о наличии механических повреждений спейсеров, содержащих ванкомицин в сочетании с ВД-Ag за период наблюдения не получено.

5.6. Резюме

Дополнительная импрегнация антимикробного спейсера ванкомицином в сочетании с высокодисперсным серебром позволила сократить частоту развития рецидивов ППИ в 1,3 раза в сравнении с группой 1 – с 23,6% до 17,1% ($p=0,257$). Средний срок развития рецидивов в группе 2 составил 1 месяц (МКИ 0-9), в группе 1 – 2 месяца (МКИ 0–13,25) ($p=0,565$). В подгруппе пациентов с соответствием выявленных возбудителей спектру действия антибиотика в составе костного цемента рецидивы ППИ были диагностированы в 14,1% случаев (13 из 92), в то время как при несоответствии этих параметров рецидивы развивались в 2,3 раза чаще – 31,5% (6 из 19) ($p=0,067$). В сравнении с группой 1 применение ВД-Ag 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% ($p=0,012$). При этом участие в этиологии ППИ Грам (-) возбудителей при применении в составе спейсера ванкомицина и ВД-Ag 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. Полученные результаты клинической апробации комбинации ванкомицина с препаратами ВД-Ag в составе костного цемента подтверждают результаты экспериментального исследования об отсутствии самостоятельной антимикробной активности препарата Вд-Ag при его применении в составе костного цемента без добавления антибиотиков [22]. Положительное влияние на клиническую эффективность купирования инфекционного процесса оказывает увеличение элюции антибиотика из костного цемента при его добавлении совместно с препаратом серебра.

Учитывая вышеперечисленные факты, следующим этапом проспективной части исследования была клиническая апробация комбинации антимикробных препаратов, которая по результатам экспериментов *in vitro*

проявила максимальную активность в отношении грамотрицательных бактерий.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ В СОСТАВЕ АНТИМИКРОБНОГО СПЕЙСЕРА

В данной главе представлены результаты клинического применения наиболее эффективной по результатам эксперимента *in vitro* комбинации антибактериальных препаратов в составе антимикробного спейсера в ходе комплексного лечения 27 пациентов с хронической ППИ, вызванной грамотрицательными бактериями (группа 3). Все пациенты были пролечены в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» с 2023 по 2024 г. При выполнении saniрующего хирургического вмешательства после удаления компонентов эндопротеза (спейсера) и радикальной хирургической обработки области инфекционного очага всем пациентам данной группы имплантировали АМС с 10 масс.% препарата Вд-Ag, отличающийся по составу от спейсера, установленного пациентам группы 2 снижением дозы ванкомицина до 5 масс.% и добавлением 10 масс.% азтреонама. Сравнительный анализ исходов saniрующего этапа лечения проводили с подгруппами пациентов 1.3 (n=14) и 2.3 (n=17) с ППИ, в этиологии которой принимали участие Грам(-) бактерии, соответственно из групп 1 и 2.

Подгруппы сравнения были сопоставимы по поло-возрастному признаку. Средний возраст больных в подгруппе 1.3 составил 68 лет (МКИ 57-70), в подгруппе 2.3 – 61 год (МКИ 50–68), а в группе 3 – 57 лет (МКИ 49–71). Доля мужчин в подгруппах 1.3 и 2.3 и в группе 3 составила соответственно 42,8% (6 из 14), 58,8% (10 из 17) и 44,4% (12 из 27), доля женщин – 57,2% (8 из 14), 41,2% (7 из 17) и 55,6% (15 из 27). 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 ходе исследования оценивали пол, возраст пациента, продолжительность инфекционного процесса на момент индексной операции, количество saniрующих операций в анамнезе, результаты лабораторного исследования крови (количество лейкоцитов, уровень СРБ и СОЭ) при поступлении и на 5-7-е сутки после операции, соответствие результатов микробиологического исследования до- и интраоперационных образцов биоматериалов (аспираты, тканевые биоптаты и удаленные конструкции).

ППИ в области ТБС считали купированной в случаях успешного выполнения второго этапа хирургического лечения, предполагающего реимплантацию эндопротеза тазобедренного сустава и/или при отсутствии повторных saniрующих операций любого типа на протяжении минимум 6 месяцев после saniрующей операции.

Неблагоприятным исходом выполнения saniрующего этапа хирургического лечения считали развитие рецидива инфекционного процесса, а именно выполнение пациентам, включенным в исследование, повторных saniрующих операций, выявление у них локальных и/или системных признаков ППИ при выполнении второго этапа или в ходе контрольных осмотров или при телефонном опросе.

6.1. Сравнительный анализ результатов МБИ до- и интраоперационных материалов пациентов группы 3

Анализ результатов бактериологических исследований дооперационного материала показал, что положительный рост микроорганизмов был получен в 66,7% случаев (18 из 27). Всего дооперационно из биоматериалов 17 пациентов было изолировано 23 штамма возбудителей (табл. 6.1). Ведущими патогенами были *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, доля которых в общей структуре составила 47,8%. Частота выделения *Acinetobacter baumannii* составила 7,4%. Доля стафилококков (*S. aureus*, *S. epidermidis*) в структуре возбудителей,

выделенных из дооперационных биоматериалов в составе микробных ассоциаций с Грам(-) бактериями составила 18,5%.

Положительный рост микроорганизмов из интраоперационного материала был получен в 100% случаев, что значимо отличалось от результатов МБИ дооперационных материалов ($p=0,002$). Всего интраоперационно у 27 пациентов было выделено 45 штаммов возбудителей. Ведущими патогенами, как и при МБИ дооперационного материала были *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, доля которых в общей структуре составила 48,9%. Однако доля *Acinetobacter baumannii* при МКИ интраоперационного материала возросла почти в 2 раза ($p=0,511$) в сравнении с дооперационным показателем и составила 13,3% от общего числа возбудителей. При этом общая доля грамотрицательных бактерий, выделенных из до- и интраоперационного материала была сопоставима ($p>0,05$) и составила соответственно 60,9% (14 из 23) и 66,7% (30 из 45). Доля стафилококков (*S. aureus*, *S. epidermidis*), выделенных в составе микробных ассоциаций, была сопоставима с результатами дооперационного исследования и составила 19,9%.

Таблица 6.1

Спектр возбудителей, выделенных из до- и интраоперационного материала пациентов группы 3

Возбудители	До операции		Интраоперационно	
	n	%	n	%
Грамотрицательные аэробные бактерии				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	7,4	6	13,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	25,9	12	26,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	14,8	10	22,2
Другие Грам (-)	1	3,7	2	4,4
Грамположительные аэробные бактерии				
MRSE	2	7,4	2	4,4
MSSA	3	11,1	7	15,5

Продолжение таблицы 6.1

Другие Грам (+)	4	14,8	4	8,8
Анаэробные бактерии				
<i>Cutibacterium acnes</i>	0	0	2	4,4
Итого	23	100	45	100

Установлено, что МБИ интраоперационных биоматериалов статистически значимо повышало шансы выделения микробных ассоциаций (ОШ 16,000 95%ДИ 3,781-67,702; $p < 0,001$) в сравнении с дооперационным исследованием 66,6% (18 из 27) и 11,1% (3 из 27) (рис. 6.1).

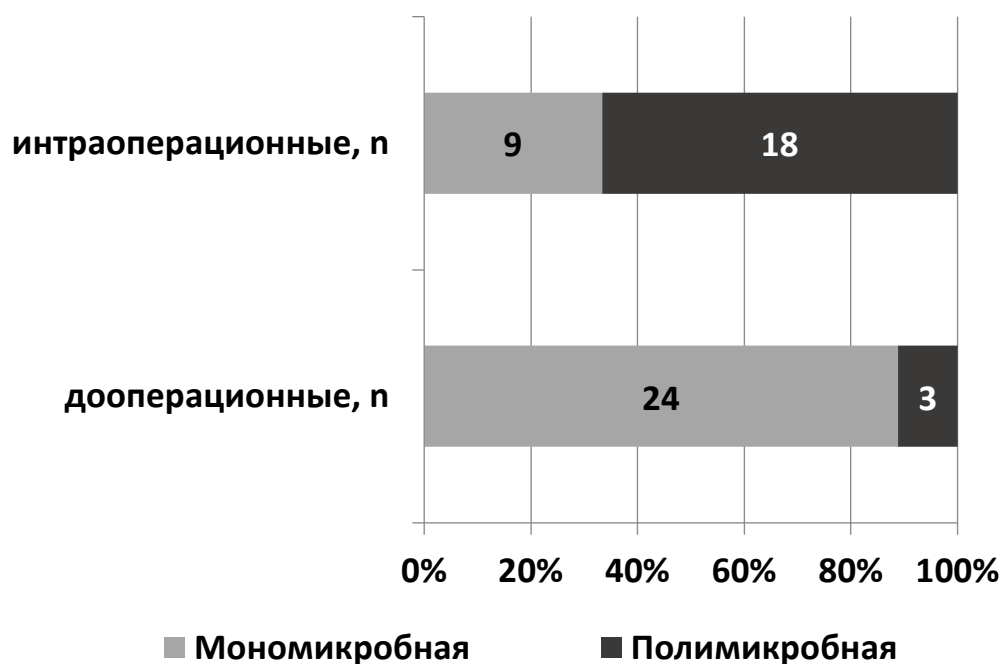


Рис. 6.1. Частота выявления моно- и полимикробной инфекции по результатам исследования до- и интраоперационных биоматериалов в группе 3.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что в группе 3 только в 18,5% (5 из 27) случаев результаты микробиологического исследования до- и интраоперационных материалов полностью совпадали, в 44,4% случаев (12 из 27) результаты совпадали частично, а в 37% (10 из 27) случаев выявлено полное несоответствие возбудителей (рис. 6.2).

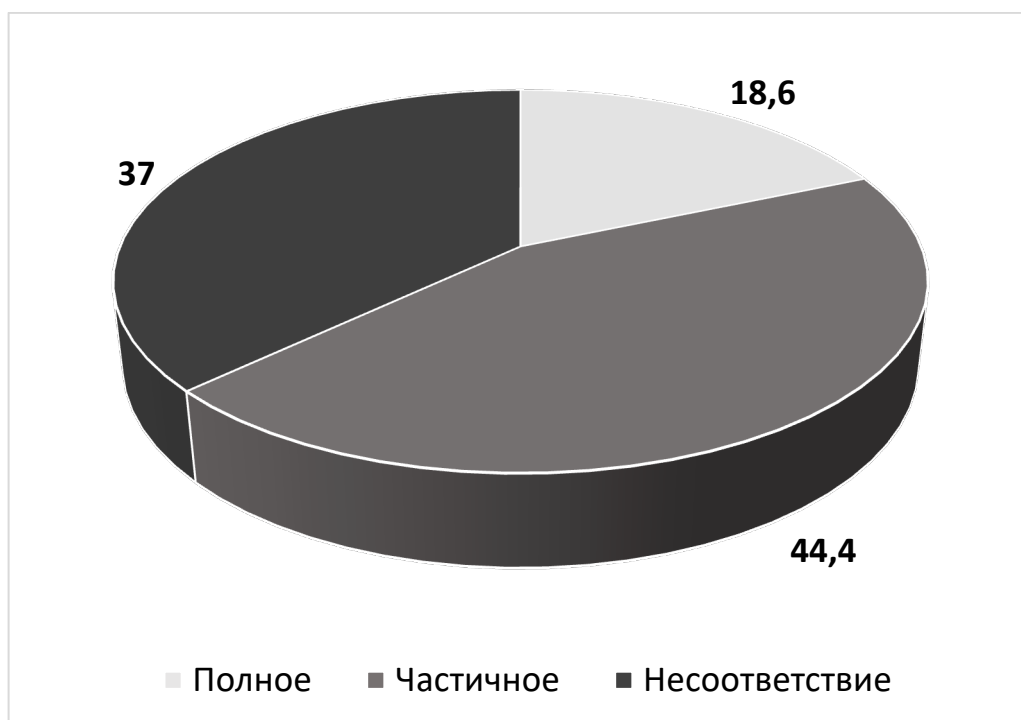


Рис. 6.2 Частота соответствия результатов МБИ до- и интраоперационных материалов в проспективной группе 3, %.

6.2. Структура возбудителей ППИ с грамотрицательной этиологией у пациентов исследуемых групп

Во всех анализируемых группах в спектре грамотрицательных возбудителей ППИ, выделенных из интраоперационного материала, лидировали *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* (табл. 6.2), совокупная доля которых составила 38% (8 из 21), 48,1% (13 из 27) и 48,9% (22 из 45) соответственно в подгруппах 1.3, 2.3 и в группе 3.

Таблица 6.2
Спектр возбудителей ППИ, в этиологии которой принимали участие грамотрицательные бактерии

Возбудители	Подгруппа 1.3		Подгруппа 2.3		Группа 3	
	n	%	n	%	n	%
Грамотрицательные аэробные бактерии						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	3,7	6	13,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4,7	4	14,8	12	26,7

Продолжение таблицы 6.2

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	33,3	9	33,3	10	22,2
Другие Грам (-) (<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacea</i> и др.)	6	28,6	3	11,1	2	4,4
Грамположительные аэробные бактерии						
<i>MRSE</i>	0	0	2	7,4	2	4,4
<i>MRSA</i>	0	0	1	3,7	0	0
<i>MSSA</i>	1	4,7	3	11,1	7	15,5
Другие Грам (+)	5	24	4	14,8	4	8,8
Анаэробные бактерии						
<i>Cutibacterium acnes</i>	1	4,7	0	0	2	4,4
Итого	21	100	27	100	45	100

Однако обращает на себя внимание неблагоприятная видовая динамика: нарастание частоты выделения патогенов, характеризующихся высокой устойчивостью к антибиотикам, и снижение чувствительных к ним штаммов бактерий. Так, 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 *Acinetobacter 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. Доля грамположительных возбудителей была сопоставима в группах сравнения.

Установлено, что доля пациентов с полимикробной инфекцией в группе 3 составила 66,6% (18 из 27), что превышало ($p>0,05$) аналогичный

показатель в подгруппах 1.3 и 2.3 соответственно в 1,5 (42,8%) и 1,6 (41,2%) раза. При этом микробные ассоциации из 3 и более патогенов были выделены только в 1 из 6 случаев полимикробной инфекции в подгруппе 1.3, в 4 из 7 и в 9 из 18 случаев соответственно в подгруппе 2.3 и группе 3.

6.2.1. Чувствительность ведущих грамотрицательных возбудителей ППИ к антибиотикам

Наибольшую активность в отношении выделенных возбудителей в 2024-2025 гг. проявил меропенем, к нему были чувствительны 16% штаммов *Acinetobacter baumannii*, 66% – *Klebsiella pneumoniae* и 50% – *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 6.3). Азтреонам был активен в отношении 80% выделенных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и 50% *Klebsiella pneumoniae*. К ципрофлоксацину проявили чувствительность только треть изолятов *Klebsiella pneumoniae* и 20% – *Pseudomonas aeruginosa*, что свидетельствует об ограниченных возможностях выбора антибиотиков для пролонгированной этиотропной системной антибактериальной терапии. Наименее активным в отношении грамотрицательных бактерий был гентамицин, к которому были чувствительны только 8% *Klebsiella pneumoniae*. Сравнительный анализ чувствительности Грам(-) бактерий к этому антибиотику, который активно применяют в составе костного цемента, с данными группы 2 исследования показал значимое снижение активности гентамицина, к которому в период 2018-2020 гг. были чувствительны 40% неферментирующих бактерий.

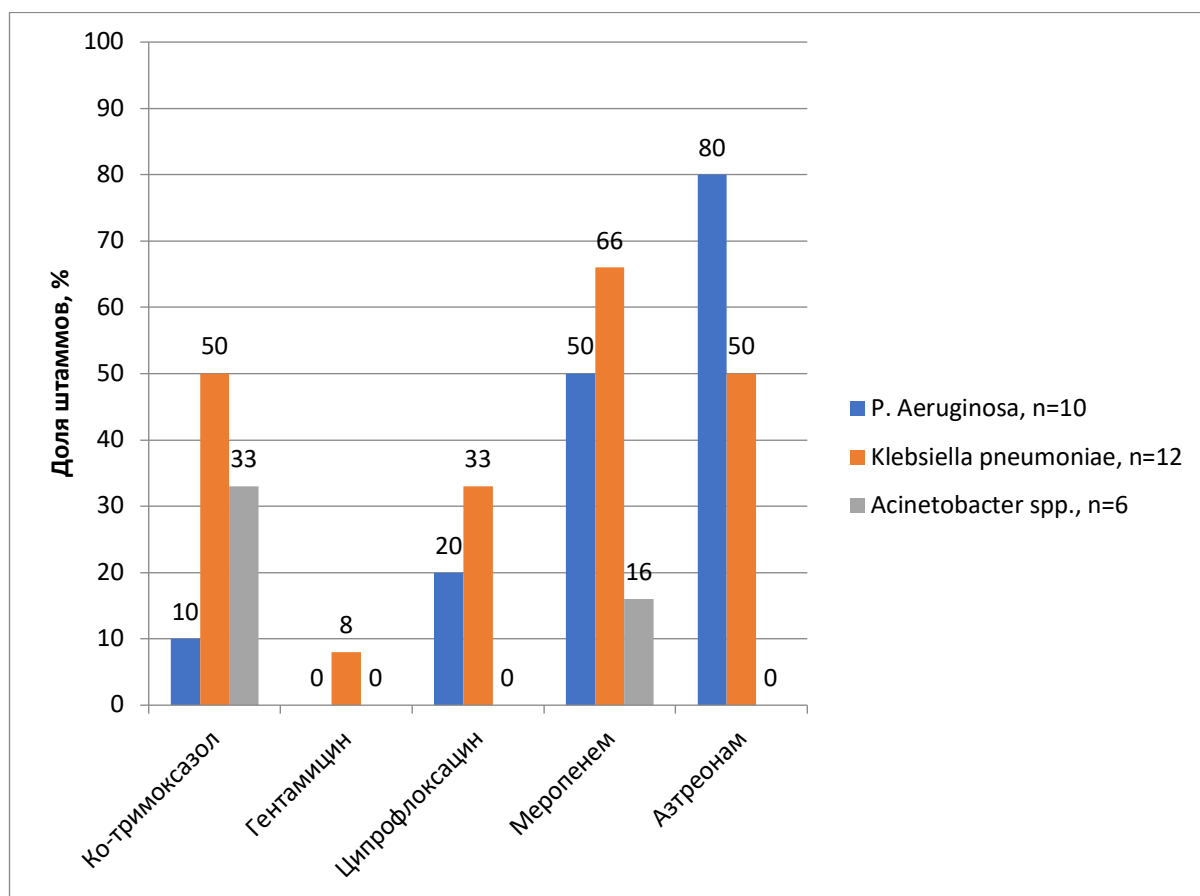


Рис. 6.3. Чувствительность возбудителей, выделенных от пациентов группы 3 к антибиотикам

6.3. Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов исследуемых групп

Группы сравнения были сопоставимы по уровню гемоглобина, маркеров воспаления крови (СРБ, СОЭ) и количеству лейкоцитов на момент поступления пациентов в стационар (табл. 6.3). Выявлено, что маркеры воспаления у пациентов группы 3 на момент поступления были несколько выше, чем в подгруппе 2.3: СОЭ в 1,6 раз и СРБ в 1,6 раз ($p > 0,05$). При этом установлена более выраженная положительная динамика уровня СРБ в послеоперационном периоде у пациентов с имплантацией АМС, содержащего азтреонам. Данный показатель в группе 3 значительно снизился в 2,7 раза в послеоперационном периоде ($p < 0,05$), в то время как в подгруппе 2.3 снижение СРБ в ходе лечения было минимальным, а в подгруппе 1.3 –

отмечено нарастание его уровня-. Также обращает на себя внимание, наименьший уровень гемоглобина при поступлении у пациентов группы 3.

Таблица 6.3

Динамика лабораторных показателей в группах сравнения

Показатель ¹	При поступлении в группах			Перед выпиской в группах		
	1.3	2.3	3	1.3	2.3	3
Гемоглобин, г/л	120 (104-131)	127 (119-138)	113 (102-124)	101 (95-107)	104 (99,5-110)	103 (97-107)
СРБ, мг/мл	25,9 (11,2-44,8)	21,5 (8,2-40,3)	35,4 (19,8- 55,8)	33,5 (10,9-43,7)	18,9 (10,2-29,02)	^{**} 13,1 (9,9-23,7)
СОЭ, мг/мл	50 (28-75,5)	32 (15-59)	51 (18-79)	19,2 (12-31,6)	33 (12-43)	58 (36-75)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,8 (6,4-9,4)	8,1 (6,5-9,1)	8,4 (6,3-9,7)	7,2 (5,5-8,2)	6,4 (5,1-8,3)	7,3 (6-10,3)

Примечание: ¹ – значения показателей приведены в виде - Ме (МКИ)

^{**} - статистически значимо отличается от уровня показателя при поступлении ($p < 0,05$).

6.4. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с грамотрицательной этиологией инфекции

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 подгруппах 1.3 и 2.3 неблагоприятных исход диагностировали соответственно в 1,4 ($p=0,518$) и 2,4 ($p=0,115$) раза чаще – в 21,4% и 35,3% (рис.6.4).

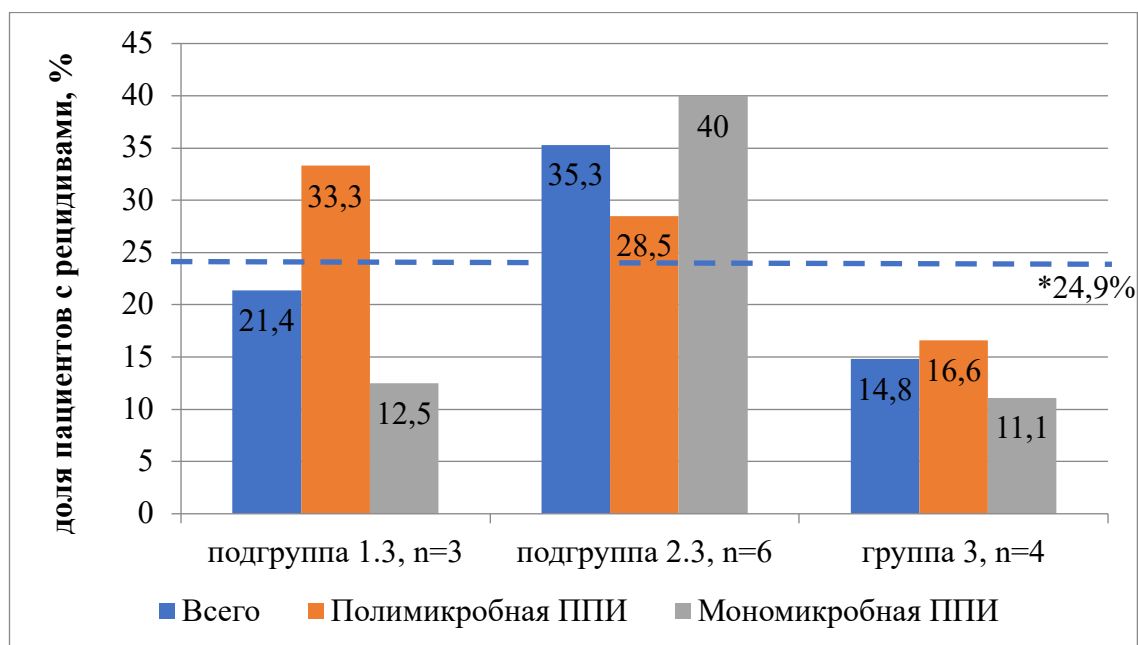


Рисунок 6.4. Частота развития рецидивов в исследуемых подгруппах в зависимости от моно- или полимикробного характера инфекции

Примечание: *24,9% – средняя частота развития рецидива у всех включенных в исследование пациентов с участием Грам (-) бактерий в этиологии ППИ.

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 подгруппах 1.3 и 2.3 соответственно в 33,3% (2 из 6) ($p=0,384$) и 28,5% (2 из 7) случаев ($p=0,505$) (рис. 6.4). При этом у пациентов с монобактериальной грамотрицательной инфекцией в группе 3 частота рецидивов хронической ППИ ТБС составила 11,1% (1 из 9), а в подгруппах 1.3 и 2.3 рецидивы были выявлены соответственно у 14,2% (1 из 7) ($p=0,849$) и 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 подгруппах 1.3 и 2.3 ($p>0,05$). Механических осложнений в виде миграции конструкции, вывиха или перелома спейсера диагностировано не было.

Реэндопротезирование было выполнено соответственно в 58,8% (10 из 17) и 66,7% (18 из 27) случаях в подгруппе 2.3 и в группе 3. Средний срок между этапами составил 7,5 (МКИ 5-12) и 2,5 месяцев (МКИ 1-6,5)

соответственно в группах 2.3 и 3 ($p=0,197$). На момент опроса пациентов информации о развитии рецидива инфекции после 2-го этапа установлено не было. Остальные пациенты предпочли «жизнь со спейсером» или ждут очереди на госпитализацию для выполнения 2-го этапа.

6.5. Рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с ППИ в области ТБС

По результатам проведенного исследования исходов 250 пациентов с хронической ППИ выявлено, что более в 48,4% случаев результаты дооперационного МБИ исследования не соответствовали интраоперационным. Следовательно, на момент выполнения санирующей операции и установки спейсера точный микробиологический диагноз отсутствовал и локальная антибактериальная терапия при добавлении ванкомицина в костный цемент у каждого второго пациента являлась нерациональной. Установлено также, что ППИ при участии Грам(-) бактерий в 53,4% случаев является полимикробной, в то время как среди инфекций, вызванной другими возбудителями, этот показатель составляет только 20,5% ($p<0,001$).

Ванкомицин оказывает бактерицидное действие только на грамположительные кокки и его применение в комбинации с повидарголом привело к клинически значимому увеличению частоты купирования ППИ, вызванной этими возбудителями с 22,8% в подгруппе 1.1 и до 14,1% в подгруппе 2.1 ($p>0,05$). А в случаях монобактериальной грамположительной этиологии ППИ этот показатель снизился статистически значимо с 26,1% до 10,3% ($p=0,012$). Однако когда в этиологии инфекции участвовали грамотрицательные бактерии, комбинация ванкомицина с повидарголом была малоэффективна.

После выполнения нескольких серий экспериментов (см. главу 4) нами была определена комбинация антибактериальных препаратов, характеризующаяся активностью с наибольшей продолжительностью в

отношении широкого спектра ведущих возбудителей ППИ. Клиническая апробация комбинации ванкомицина с повидарголом и азтреонамом в составе антимикробного спейсера позволила достичь купирования ППИ, в этиологии которой участвовали грамотрицательные бактерии, у 85,2% пациентов с хронической ППИ в области ТБС. Полученные результаты позволили сформулировать рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с ППИ в области ТБС.

При поступлении пациента с хронической ППИ в области ТБС, которому показано двухэтапное ревизионное эндопротезирование, тактика хирургического лечения зависит от характера течения и этиологии инфекционного процесса. В случае впервые выявленной ППИ и отсутствия saniрующих операций в анамнезе, необходимо выполнить МБИ суставного аспирата и/или тканевых биоптатов из глубины свищевого хода при его наличии. Если по результатам МБИ дооперационного материала выделена только грамположительная микрофлора или роста нет, то при выполнении saniрующего этапа лечения такому пациенту рекомендуется имплантация антимикробного спейсера с добавлением ванкомицина (10 масс.%) и ВД-Ag (10 масс.%). В случае развития первого рецидива и при отсутствии доказанного участия Грам(-) бактерий в его этиологии допускается переустановка спейсера с прежним составом антимикробных препаратов. Если повторная попытка не удалась, то далее представляется целесообразным применять тактику хирургического лечения пациентов с рецидивирующим типом ППИ в области ТБС и импрегнировать спейсер комбинацией, активной и в отношении Грам (-) бактерий (рис. 6.5).

Если у пациента с впервые выявленной ППИ из биоматериала, полученного из области инфицированного сустава, получен рост грамотрицательных микроорганизмов, рекомендуется сразу импрегнация костного цемента комбинацией ванкомицина (5 масс.%), препарата ВД-Ag и азтреонама (по 10 масс.%). В случае развития рецидива инфекции, вызванной грамотрицательными возбудителями, которые, как показано выше,

характеризуются высоким уровнем устойчивости к большинству антибиотиков, повторная переустановка спейсера представляется нецелесообразной, и необходимо рассмотреть возможность выполнения резекционной артропластики с мышечной пластикой с использованием несвободной пересадки (транспозиции) осевого лоскута из латеральной широкой мышцы бедра (рис. 6.6).

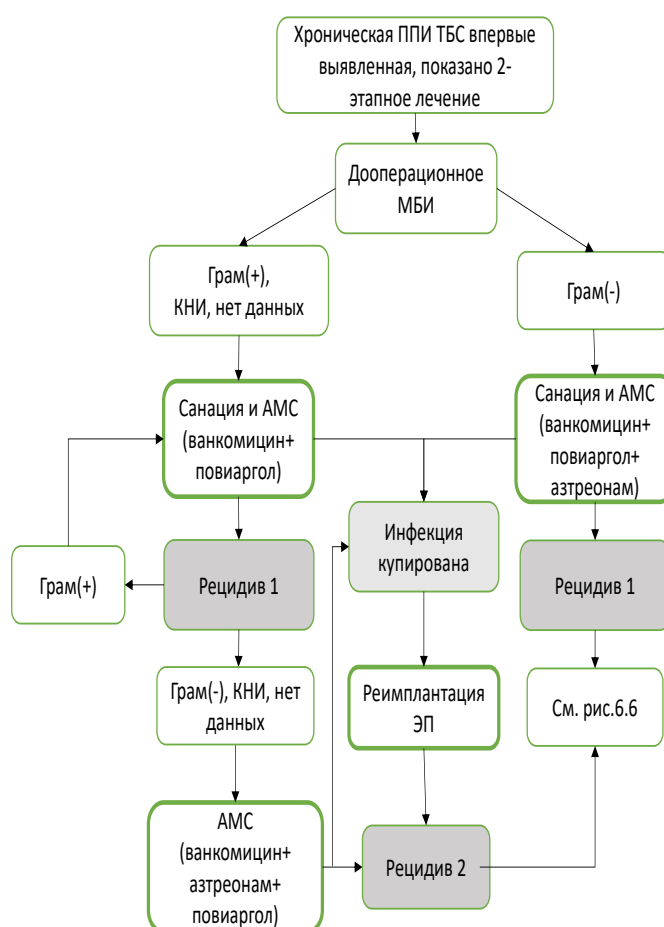


Рис. 6.5 Алгоритм выбора состава антимикробного спейсера на санирующем этапе лечения пациентов с впервые выявленной ППИ в области ТБС

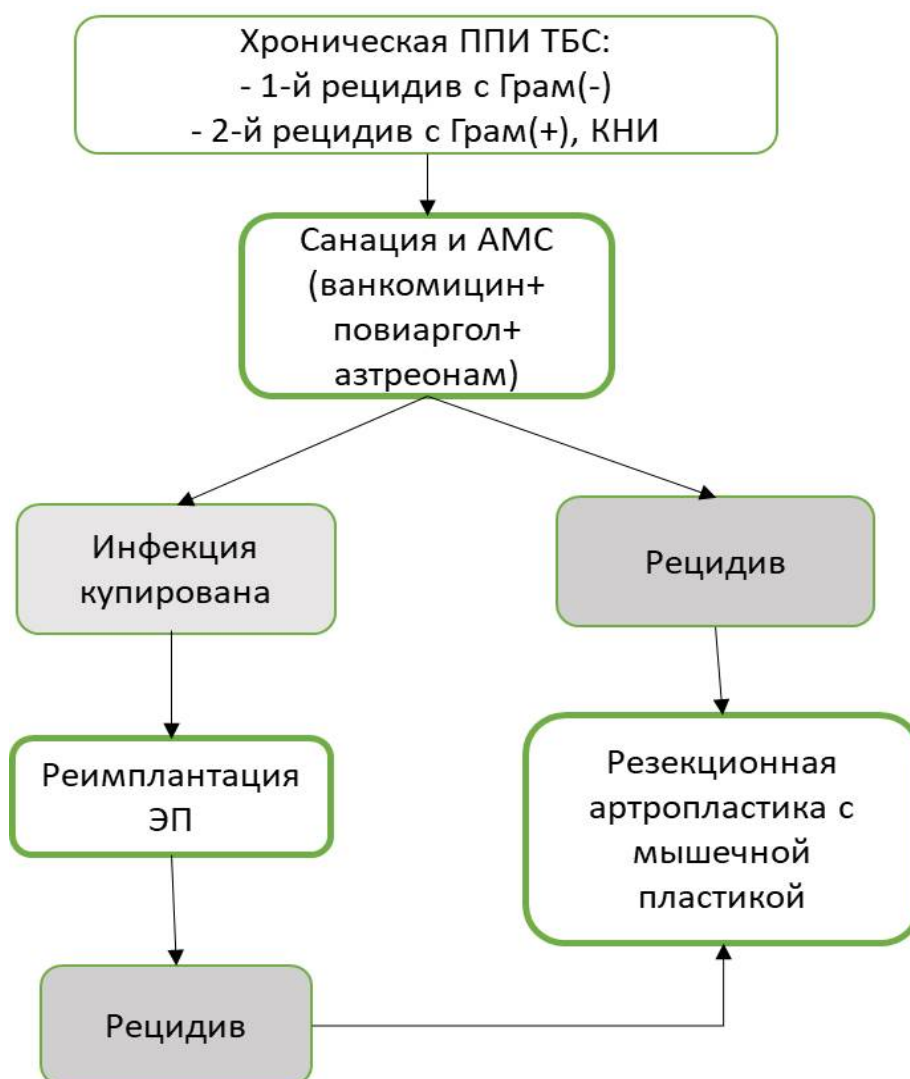


Рис. 6.6. Алгоритм выбора хирургической тактики на saniрующем этапе лечения пациентов с рецидивирующим течением ППИ в области ТБС

С учетом большой массовой доли антибактериальных препаратов в составе костного цемента (20-25 масс.%), которая с одной стороны, значительно повышает клиническую эффективность лечения ППИ, обусловленной Грам (-) бактериями, с другой, за счет увеличения пористости цемента несколько снижает прочность, однако в нашей когорте пациентов не было случаев механических разрушений спейсеров. При этом сохраняется риск формирования на поверхности спейсера микробных биопленок по окончании его антимикробной активности, что было показано в главе 4. Нами установлено также, что манифестация рецидива ППИ у подавляющего числа

пациентов, включенных в исследование, наблюдалась в течение 2-3 месяцев после выполнения первого этапа лечения. Реимплантацию эндопротеза целесообразно выполнять в сроки от 2 до 6 месяцев после первого этапа лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное диссертационное исследование посвящено разработке научно обоснованного подхода к выбору антимикробных препаратов для импрегнации цементных спейсеров с целью повышения эффективности санлирующего этапа лечения пациентов с хронической ППИ в области ТБС. Актуальность данной проблемы связана с высокой частотой рецидивирования ППИ, которая, по данным научных публикаций, варьирует от 11 до 35% [9, 175]. Во многом такая частота неблагоприятного исхода определяется особенностями патогенеза ППИ, а именно формированием нескольких депо микробных возбудителей, которые при хронизации инфекционного процесса и переходе его в остеомиелит существуют в составе биоплёнок, микроабсцессов в тканях и колонизируют остеоцитарно-лакунарно-канальцевую сеть кости [176]. Указанные локализации бактериальных клеток требуют создания высоких локальных концентраций и малодоступны для антибактериальных препаратов при их системном введении. Одним из наиболее широко используемых в рутинной клинической практике подходом является интраоперационная импрегнация спейсера ванкомицином [27]. Однако данный препарат неактивен в отношении грамотрицательных бактерий, доля которых составляет 8–12% в спектре возбудителей [82, 98], что может негативно влиять на эффективность локальной антибактериальной терапии, а, следовательно, и на исход комплексного лечения пациентов с ППИ. Косвенно это подтверждают данные публикаций о более частом рецидивировании инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями [170, 177]. Кроме того, за последние годы многие исследователи отмечают высокий уровень резистентности грамотрицательных бактерий к антибиотикам [178], в частности к фторхинолонам (более 90%), которые являются основными препаратами для продленной пероральной терапии ППИ, вызванной данными патогенами [98]. Локальная терапия с применением антимикробных спейсеров, активных в отношении данных патогенов, может

способствовать улучшению исходов комплексного лечения профильных пациентов.

Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости совершенствования тактики выбора препаратов для локальной антимикробной терапии при лечении пациентов с хронической ППИ ТБС, что позволило определить цель нашего диссертационного 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. Для реализации цели были поставлены пять задач, сведения о решении которых последовательно представлены далее.

Для решения первой и второй задач диссертационного исследования был проведен анализ результатов обследования и лечения 112 пациентов (группа 1 – ретроспективная) с хронической ППИ в области ТБС, которым в клинике НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в период с 2016 по 2018 г. был выполнен saniрующий этап лечения по поводу хронической ППИ в области ТБС с удалением инфицированных конструкций и установкой (переустановкой) антимикробного спейсера с добавлением ванкомицина (10 масс.%).

В результате ретроспективного исследования установлено, что из интраоперационно забранных для МБИ материалов пациентов группы 1 существенно чаще получали диагностически значимый бактериальный рост в сравнении с дооперационными результатами: соответственно в 96,4% и 73,2% случаев ($p < 0,001$), в том числе микробные ассоциации – 27,7% и 4,5% ($p < 0,001$). Результаты МБИ до- и интраоперационных материалов полностью совпадали только в 47,3%, что свидетельствует о невозможности выбора препарата для импрегнации спейсера с этиотропным действием на возбудителя ППИ более чем в половине случаев.

Инфекция была купирована у 76,8% пациентов группы 1, в 72,2% случаев была выполнена реимплантация эндопротеза. Этиология ППИ 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. Медиана срока манифестации рецидива ППИ составила 2 месяца (МКИ 0–13,25). Таким образом, ретроспективный анализ не показал какого-либо влияния ванкомицина в составе антимикробного спейсера на улучшение результатов комплексного лечения пациентов группы 1 с ППИ, которая была вызвана чувствительными к данному антибиотику возбудителями.

Третья и четвертая задачи диссертационного исследования состояли в изучении продолжительности антимикробной активности образцов костного цемента, импрегнированных различными комбинациями антибиотиков и препарата ВД-Ag, и последующего изучения антибиопленочной активности, прочностных характеристик и пористости образцов с наиболее активными комбинациями антимикробных препаратов. Всего было изучена антимикробная активность двадцати групп образцов костного цемента, импрегнированных различными комбинациями препаратов, в отношении четырех эталонных штаммов бактерий: *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), *K. pneumoniae* ATCC 33495, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Ни одна из тестируемых комбинаций не показала равной активности в отношении Грам(+) и Грам(-) бактерий.

Добавление в состав костного цемента одного антимикробного препарата широкого спектра действия (амикацин, меропенем, фосфомицин) в дозе 10 масс.%, а также увеличение до 15–17,5 масс.% суммарной доли различных комбинаций антибиотиков с ВД-Ag в дозе 5 масс.% не позволило существенно увеличить продолжительность антимикробной активности в отношении тестовых штаммов. Увеличение доли серебросодержащего препарата до 10 масс.% привело к сохранению антистафилококковой активности образцов костного цемента с добавлением 10 масс.% ванкомицина до 4 недель и активности в отношении *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* до 14 и 16

суток соответственно. Полученные нами положительные результаты в отношении комбинации ванкомицина с препаратом ВД-Ag (по 10 масс.%) подтвердили ранее опубликованные данные о её высокой *in vitro* активности в составе костного цемента [22], что позволило отобрать данную комбинацию для дальнейшего исследования клинической эффективности её применения в составе спейсера при выполнении saniрующего этапа лечения пациентов с хронической ППИ области ТБС.

Максимальная продолжительность антимикробной активности в отношении Грам(-) возбудителей была установлена у комбинации ВД-Ag (10 масс.%) с азтреонамом (10 масс.%) и ванкомицином (5 масс.%). В составе костного цемента она подавляла рост *K. pneumoniae* 285 суток, *P. aeruginosa* – 15 суток, антистафилококковая активность сохранялась 10 суток, в связи с чем комбинация ВД-Ag с азтреонамом и ванкомицином также была отобрана для дальнейшего исследования её влияния на механические свойства костного цемента.

Установленное в ходе исследований *in vitro* формирование микробных биопленок на образцах костного цемента после утраты его антимикробной активности вне зависимости от состава импрегнирующих комбинаций является экспериментальным подтверждением необходимости своевременной замены спейсеров в связи с высоким риском адгезии бактериальных клеток к их поверхности, образования новых биопленок и сохранения персистирующей инфекции. При этом увеличение пористости, которая была визуализирована при стереоскопии поверхности сколов костного цемента с многокомпонентными добавками, с одной стороны, за счет большей элюции антибиотиков способствует эффективной эрадикации инфекции, а с другой, может иметь негативное воздействие по окончании антимикробной активности за счет контаминации пор бактериальными клетками.

Несмотря на значимое снижение предела прочности на растяжение на 53,3% ($p < 0,005$), деформационно-прочностные свойства на изгиб и сжатие у образцов костного цемента, импрегнированных комбинацией ВД-Ag с

азтреонамом и ванкомицином с суммарной долей 25 масс.%, были сопоставимы с контрольными образцами из гентамицин-содержащего костного цемента без дополнительной импрегнации. Полученные результаты позволили продолжить дальнейшее исследование влияния данной комбинации в составе цементных спейсеров на исходы санлирующего этапа лечения пациентов с ППИ в этиологии которой принимают участие Грам(-) бактерии.

Для решения пятой задачи было проведено проспективное исследование исходов лечения 138 пациентов с хронической ППИ, из которых были сформированы две группы. Пациентам группы 2 (n=111), оперированным в период с 2018 по 2020 г., в костный цемент помимо ванкомицина (10 масс.%) добавляли 10 масс.% препарата ВД-Аг – Повиаргол (ООО «Технолог», Россия, ЛСР-008192/08-161008), который, согласно результатам научных публикаций, *in vitro* показал высокую эффективность в плане продления антимикробной активности антибиотиков в составе костного цемента [180], что было подтверждено и в наших экспериментах. В группу 3 были включены 27 пациентов, у которых ППИ была обусловлена Грам(-) бактериями, и которым в ходе выполнения санлирующего этапа был установлен (переустановлен) спейсер, импрегнированный новой отобранной по результатам исследований *in vitro* комбинацией ВД-Аг с ванкомицином и азтреонамом.

В группе 2 результаты МБИ до- и интраоперационных материалов полностью совпадали только в 57% случаев, что было сопоставимо с аналогичным показателем в группе 1 – 47,3%. Положительный рост микроорганизмов до операции получен в 80,1% случаев в группе 2, тогда как при интраоперационном МБИ – в 98,2% случаев ($p=0,006$), доля случаев полимикробной инфекции составила соответственно 10,8% (12 из 111) и 18,9% (21 из 111) ($p=0,090$). Применение в составе антимикробного спейсера ВД-Аг в комбинации с ванкомицином позволило сократить частоту развития рецидивов ППИ в 1,3 раза в сравнении с группой 1 – с 23,6% до 17,1% ($p=0,257$). Средний срок развития рецидивов в группе 2 составил 1 месяц

(МКИ 0-9), в группе 1–2 месяца (МКИ 0-13,25) ($p=0,565$). В подгруппе пациентов с соответствием выявленных возбудителей спектру действия антибиотика в составе костного цемента рецидивы ППИ были диагностированы в 14,1% случаев (13 из 92), в то время как при несоответствии этих параметров рецидивы развивались в 2,3 раза чаще – 31,5% (6 из 19) ($p=0,067$). 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. Полученные результаты подтверждают наше предположение, сделанное на основании экспериментальных данных, о том, что прямое антимикробное действие на бактериальные клетки оказывал находящийся в костном цементе антибиотик, в частности ванкомицин или гентамицин, а препарат ВД-Аг служит своеобразным адьювантом, который способствует элюции антибиотика, но не обладает в составе костного цемента антимикробным действием. Второй этап двухэтапного лечения хронической ППИ ТБС пациентам данной группы был выполнен в 88% случаях, случаев развития рецидива ППИ в ходе дальнейшего сбора катамнеза через 2 и 5 лет установлено не было.

Сравнительный анализ результатов обследования и эффективности лечения группы 3 проводили с подгруппами 1.3 ($n=14$) и 2.3 ($n=17$), в которые включили пациентов с ППИ, обусловленной Грам(-) бактериями соответственно из групп 1 и 2. Обращает на себя внимание, что грамотрицательные бактерии выделялись в составе микробных ассоциаций из интраоперационного материала пациентов группы 3 в 1,5 и 1,6 раз чаще, чем в подгруппах 1.3 и 2.3 – в 66,6% случаев (18 из 27). Кроме того, в группе 3 в 1,5 раза чаще (у 51,8% пациентов) наблюдалось рецидивирующее течение

ППИ. За весь период исследования резистентность грамотрицательных бактерий к гентамицину выросла с 60% в ретроспективной группе до 92% – в группе 3. Высокий уровень устойчивости Грам(-) возбудителей ППИ в группе 3 был выявлен и к другим антибиотикам. К азтреонаму были устойчивы 50% штаммов (14 из 28), ципрофлоксацину – 79%, меропенему 57%.

Несмотря на то, что пациенты группы 3 характеризовались более тяжелым течением ППИ, а возбудители – высоким уровнем устойчивости к антибиотикам, применение разработанной комбинации препаратов (Вд-Аг, азтреонам и ванкомицин) позволило купировать грамотрицательную ППИ при выполнении санирующего этапа в 85,2% случаев за счет снижения доли рецидивов в 2,4 раза ($p=0,115$) в сравнении с применением в составе цементного спейсера комбинации ванкомицина с Вд-Аг: с 35,3% (6 из 17) до 14,8% (4 из 27). Средний срок манифестации рецидива грамотрицательной ППИ составил 2,5 месяца (МКИ 1,25-3,75) у пациентов группы 3 и 1 (1-11) и 5 месяцев (3,25-6,75) – в подгруппах 1.3 и 2.3 ($p>0,05$). Механических осложнений в виде миграции конструкции, вывиха или перелома спейсера диагностировано не было.

Решение всех пяти задач диссертационного исследования позволило реализовать цель и научно обосновать рекомендации по совершенствованию комплексного лечения пациентов с 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.

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 санирующего 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 санирующего 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 (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 saniрующих 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 СОКРАЩЕНИЙ

ППИ – перипротезная инфекция

ТБС – тазобедренный сустав

АМА – антимикробная активность

АМС – антимикробный спейсер

МБИ – микробиологическое исследование

АБТ – антибактериальная терапия

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

ПММА – полиметилметакрилат

АБ – антибиотик

Грам(-) – грамотрицательные возбудители

Грам(+) – грамположительные возбудители

УЗИ – ультразвуковое исследование

КЦ – костный цемент

ВД-Ag – высокодисперсное серебро

РЭ – ревизионное эндопротезирование

MRS – метициллин-резистентный стафилококк

MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк

MRSE – метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

Список литературы

1. Загородний, Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика / Н.В. Загородний. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2013. – С. 7-15.
2. Шубняков, И.И. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? / И.И. Шубняков, Р.М. Тихилов, А.О. Денисов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 9-27.
3. Adeli, B. The infected hip: a treatment algorithm / B. Adeli, J. Parvizi // Semin. Arthro. – 2011. – Vol. 22. – P. 100-102.
4. Berend, K.R. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality / K.R. Berend, A.V. Lombardi Jr., M.J. Morris [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2013. – Vol. 471. – P. 510-518.
5. Moore, A.J. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery / A.J. Moore, A.W. Blom, M.R. Whitehouse [et al.] // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5. – e009495.
6. Тихилов, Р.М. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, А.Н. Коваленко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 5-13.
7. Павлов В.В., Петрова Н.В., Шералиев Т.У. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции // Травматология и ортопедия России. – 2019. – № 4. – С. 109-116.
8. 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.
9. Лю Бо. Эффективность первого этапа двухэтапной ревизии при параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава / Лю Бо, Р.М.

- Тихилов, И.И. Шубняков [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 5-14.
10. 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.
 11. Ермаков, А.М. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов / А.М. Ермаков, Н.М. Ключин, Ю.В. Абабков [и др.] // Гений ортопедии. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 321-326.
 12. Мурылев, В.Ю. Применение спейсеров для лечения глубокой перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов / В.Ю. Мурылев, М.Ю. Холодаев, Я.А. Рукин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – № 3. – С. 18-24.
 13. 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. – № 3. – С. 81-87.
 14. Anagnostakos, K. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review / K. Anagnostakos, C. Meyer // Biomed. Res. Int. – 2017. – 2017. – 4657874.
 15. van de Belt, H. Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and Staphylococcus aureus biofilm formation / H. van de Belt, D. Neut, W. Schenk [et al.] // Acta Orthop Scand. – 2000. – Vol. 71, N 6. – P. 625-629.
 16. Anguita-Alonso, P. Comparative study of antimicrobial release kinetics from polymethylmethacrylate / P. Anguita-Alonso, M.S. Rouse, K.E. Piper [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2006. – Vol. 445. – P. 239-244.
 17. McLaren, R.L. Generic tobramycin elutes from bone cement faster than proprietary tobramycin / R.L. McLaren, A.C. McLaren, B.L. Vernon // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2008. – Vol. 466, N 6. – P. 1372-1376.

18. Gasparini, G. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, in vitro study / G. Gasparini, M. De Gori, G. Calonego [et al.] // *Orthopedics*. – 2014. – Vol. 37, N 11. – P. e999-e1005.
19. Kendoff, D.O. Bioavailability of gentamicin and vancomycin released from an antibiotic containing bone cement in patients undergoing a septic one-stage total hip arthroplasty (THA) revision: a monocentric open clinical trial / D.O. Kendoff, T. Gehrke, P. Stangenberg [et al.] // *Hip Int.* – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 90-96.
20. Божкова, С.А. Фосфомицин – возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции / С.А. Божкова, Е.М. Полякова, А.В. Афанасьев [и др.] // *Клиническая микробиология и антикробная химиотерапия*. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 104-112.
21. Wang, Z. The elution characteristics of vancomycin from simplex cement / Z. Wang, A. Carli, S. Bhimani [et al.] // *ORS 2017 Annual Meeting*. – Abstract N 2168.
22. Божкова, С.А. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA / С.А. Божкова, Е.М. Гордина, М.А. Марков [и др.]. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 54-64.
23. Wu, K. Enhancing Drug Release From Antibiotic-loaded Bone Cement Using Porogens / K. Wu, Y.C. Chen, Y.M. Hsu [et al.] // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2016. – Vol. 24, N 3. – P. 188-195.
24. Chen, L. Fabrication of the antibiotic-releasing gelatin/PMMA bone cement / L. Chen, Y. Tang, K. Zhao [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2019. – Vol. 183. – P. 110448.
25. Boelch, S.P. Comparison of Elution Characteristics and Compressive Strength of Biantibiotic-Loaded PMMA Bone Cement for Spacers: Copal® Spacem with Gentamicin and Vancomycin versus Palacos® R+G with Vancomycin / S.P.

- Boelch, K. Rueckl, C. Fuchs [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2018. – 2018. – 4323518.
26. Линник, С.А. Выбор спейсера на первом этапе лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / С.А. Линник, Г.Е. Афиногенов, А.Г. Афиногенова [и др.] // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 548-554.
27. Hake, M.E. Local antibiotic therapy strategies in orthopaedic trauma: Practical tips and tricks and review of the literature / M.E. Hake, H. Young, D.J. Hak [et al.] // Injury. – 2015. – Vol. 46, N 8. – P. 1447-1456.
28. Martínez-Pastor, J.C. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis / J.C. Martínez-Pastor, E. Muñoz-Mahamud, F. Vilchez [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, N 11. – P. 4772-4777.
29. 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.
30. 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.
31. Gwam, C. Current Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013 / C. Gwam, U. Chukwuweike, N.S. Mohamed [et al.] // J. Arthroplasty. – 2017. – Vol. 32, N 7. – P. 2088-2092.
32. Ryan, S.P. Highlights of the 2023 American Joint Replacement Registry Annual Report / S.P. Ryan, J.B. Stambough, J.I. Huddleston 3rd [et al.] // Arthroplasty Today. – 2024. – Vol. 26. – P. 101325.
33. Porter, M. International registries: UK national joint registry, Nordic registries, and Australian Orthopaedic Association national joint replacement registry

- (AOANJRR) / M. Porter, O. Rolfson, R. de Steiger // J. Bone Joint Surg. Am. – 2022. – Vol. 104, Suppl. 3. – P. 23-27.
34. Mina, S.H. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis / S.H. Mina, H.A. Garcia-Perdomo // Cent. Eur. J. Urol. – 2018. – Vol. 71, N 1. – P. 72-77.
 35. Kurtz, S.M. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States / S.M. Kurtz, E. Lau, H. Watson [et al.] // J. Arthroplasty. – 2012. – Vol. 27, Suppl. 8. – P. 61-65.e1.
 36. 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.
 37. Rietbergen, L. Quality of life after staged revision for infected total hip arthroplasty: a systematic review / L. Rietbergen, J.W. Kuiper, S. Walgrave [et al.] // Hip Int. – 2016. – Vol. 26, N 4. – P. 311-318.
 38. Shichman, I. The Effect of Prosthetic Joint infection on Work Status and Quality of Life: A Multicenter, International Study / I. Shichman, W. Sobba, G. Beaton [et al.] // J. Arthroplasty. – Vol. 38, N 12. – P. 2685-2690.e1.
 39. Browne, J.A. Removal of an infected hip arthroplasty is a high-risk surgery: putting morbidity into context with other major nonorthopedic operations / J.A. Browne, J.M. Cancienne, W.M. Novicoff, B.C. Werner // J. Arthroplasty. – 2017. – Vol. 32, N 9. – P. 2834-2841.
 40. 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.
 41. Natsuhara, K.M. Mortality During Total Hip Periprosthetic Joint Infection / K.M. Natsuhara, T.J. Shelton, J.P. Meehan, Z.C. Lum // J. Arthroplasty. – 2019. – Vol. 34, N 7S. – P. S337-S342.
 42. Drain, N.P. High Mortality After Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infection is Related to Preoperative Morbidity and the Disease Process but Not

- Treatment / N.P. Drain, D.M. Bertolini, A.W. Anthony [et al.] // J. Arthroplasty. – 2022. – Vol. 37, N 7. – P. 1383-1389.
43. Chen, A.F. Infection after joint arthroplasty / A.F. Chen, C.L. Romanò, L. Drago, J. Parvizi // Principles of Orthopedic Infection Management / L. Kates, O. Borens. – Davos : AO Publishing, 2016. – Ch. 10. – P. 189-228.
44. Ochsner, P. Infections of the musculoskeletal system: basic principles, prevention, diagnosis and treatment / P. Ochsner, O. Borens, P.-M. Bodler [et al.]. – Grandvaux : Swiss orthopaedics in-house publisher, 2016. – P. 97-116.
45. 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.
46. Тряпичников, А.С. Результаты лечения перипротезной инфекции крупных суставов у ВИЧ-позитивных больных / А.С. Тряпичников, А.М. Ермаков, Н.М. Ключин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 117-125.
47. Kong, L. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis / L. Kong, J. Cao, Y. Zhang [et al.] // Int. Wound J. – 2017. – Vol. 14. – P. 529-536.
48. Kunutsor, S.K. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / S.K. Kunutsor, M.R. Whitehouse, A.W. Blom [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 3. – e0150866.
49. Archibeck, M.J. Total hip arthroplasty after failed internal fixation of proximal femoral fractures / M.J. Archibeck, J.T. Carothers, K.R. Tripuraneni, R.E. White // J. Arthroplasty. – 2013. – Vol. 28. – P. 168-171.
50. Pedersen, A.B. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A populationbased study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry / A.B. Pedersen, J.E. Svendsen, S.P. Johnsen [et al.] // Acta Orthop. – 2010. – Vol. 81. – P. 542-547.

51. 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.
52. Cheng, H. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review / H. Cheng, B.P. Chen, I.M. Soleas [et al.] // Surg. Infect. – 2017. – Vol. 18. – P. 722-735.
53. Pinder, E.M. Does laminar flow ventilation reduce the rate of infection? An observational study of trauma in England / E.M. Pinder, A. Bottle, P. Aylin, M.D. Loeffler // Bone Joint J. – 2016. – Vol. 98-B, N 9. – P. 1262-1269.
54. Toon, C.D. Early versus delayed dressing removal after primary closure of clean and clean-contaminated surgical wounds / C.D. Toon, C. Lusuku, R. Ramamoorthy [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – CD010259.
55. Ayoade, F. Periprosthetic Joint Infection / F. Ayoade, D.D. Li, A. Mabrouk, J.R. Todd // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.
56. Saracco, M. Do prior intra-articular injections impact on the risk of periprosthetic joint infection in patients undergoing total hip arthroplasty? A meta-analysis of the current evidences with a focus on the timing of injection before surgery / M. Saracco, V. Ciriello, F. D'Angelo [et al.] // EFORT Open Rev. – 2023. – Vol. 8, N 6. – P. 459-467.
57. Christensen, D.D. Perioperative Antibiotic Prophylaxis: Single and 24-Hour Antibiotic Dosages are Equally Effective at Preventing Periprosthetic Joint Infection in Total Joint Arthroplasty / D.D. Christensen, W.E. Moschetti, M.G. Brown [et al.] // J. Arthroplasty. – 2021. – Vol. 36, N 7S. – P. S308-S313.
58. Bae, K.J. Incidence and risk factors for periprosthetic joint infection: A common data model analysis / K.J. Bae, Y.J. Chae, S.J. Jung, H.S. Gong // Jt. Dis. Relat. Surg. – 2022. – Vol. 33, N 2. – P. 303-313.

- 59.Dimitriou, D. Human Immunodeficiency Virus Infection and Hip and Knee Arthroplasty / D. Dimitriou, M. Ramokgopa, J.R.T. Pietrzak [et al.] // JBJS Rev. – 2017. – Vol. 5, N 9. – P. e8.
- 60.Novikov, D. Total Hip Arthroplasty in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: A Concise Follow-Up at 10 to 14 Years / D. Novikov, A.A. Anoushiravani, K.K. Chen [et al.] // J. Arthroplasty. – 2019. – Vol. 34, N 3. – P. 522-526.
- 61.George, M.D. Perioperative management of immunosuppression in patients with rheumatoid arthritis / M.D. George, J.F. Baker // Curr. Opin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 31, N 3. – P. 300-306.
- 62.Kheir, M.M. Development and evaluation of a prognostic calculator for the surgical treatment of periprosthetic joint infection / C. Ketonis, T.L. Tan, J. George [et al.] // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33, N 9. – P. 2986-2992.e1.
- 63.Slullitel, P.A. State-of-the-art diagnosis and surgical treatment of acute periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty / P.A. Slullitel, J.I. Oñativia, M.A. Buttaró [et al.] // EFORT Open Rev. – 2018. – Vol. 3, N 7. – P. 434-441.
- 64.Dudareva, M. Sonication versus Tissue Sampling for Diagnosis of Prosthetic Joint and Other Orthopedic Device-Related Infections / M. Dudareva, L. Barrett, M. Figtree [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2018. – Vol. 56, N 12. – P. e00688-18.
- 65.Stylianakis, A. Combination of conventional culture, vial culture, and broad-range PCR of sonication fluid for the diagnosis of prosthetic joint infection / A. Stylianakis, G. Schinas, P.C. Thomaidis [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 92, N 1. – P. 13-18.
- 66.Arviex, C. New diagnostic tools for prosthetic joint infection / C. Arviex, H. Common // Orthop. Traumatol. Surg. Res. – 2019. – Vol. 105, N 1S. – P. S23-S30.
- 67.Cyteval, C. Imaging orthopedic implant infections / C. Cyteval, A. Bourdon // Diagn. Interv. Imaging. – 2012. – Vol. 93, N 6. – P. 547-557.

- 68.Parvizi, J. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria / J. Parvizi, T.L. Tan, K. Goswami [et al.] // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33, N 5. – P. 1309-1314.
- 69.Romanò, C.L. The W.A.I.O.T. Definition of High-Grade and Low-Grade Periprosthetic Joint Infection / C.L. Romanò, H.A. Khawashki, T. Benzakour [et al.] // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, N 5. – P. 650.
- 70.Renz, N. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test / N. Renz, K. Yermak, C. Perka, A. Trampuz // J. Bone Joint Surg. Am. – 2018. – Vol. 100, N 9. – P. 742-750.
- 71.Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами [Электронный ресурс]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/844_1 (дата обращения 20.02.2025).
- 72.Duck, H. Value of ultrasound-guided aspiration of hip arthroplasties performed in an orthopedic clinic by orthopedic surgeons / H. Duck, S. Tanner, D. Zillmer [et al.] // J. Bone Jt. Infect. – 2021. – Vol. 6, N 9. – P. 393-403.
- 73.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.
- 74.Romanò, C.L. Local Antibacterial Implant Protection in Orthopedics and Trauma: What's New? / C.L. Romanò, S.A. Bozhkova, V.A. Artyukh [et al.] // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2019. – Vol. 25, N. 4. – P. 64-74.
- 75.Материалы Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции / пер. с англ. под общ. ред. Р.М. Тихилова, С.А. Божковой, И.И. Шубнякова. – СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2019. – 314 с.
- 76.Qu, X. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty / X. Qu, Z. Zhai, C. Wu [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51, N 11. – P. 3830-3834.

- 77.Mozella, A.P. Microbiological Profile of Periprosthetic Knee Infections in a Brazilian Unified Health System Hospital Specialized in Highly Complex Orthopedic Surgeries / A.P. Mozella, T.N. Assunção, H.A.A.B. Cobra [et al.] // Rev. Bras. Ortop. (Sao Paulo). – 2023. – Vol. 58, N 3. – P. 443-448.
- 78.Schwotzer, N. Optimal culture incubation time in orthopedic device-associated infections: a retrospective analysis of prolonged 14-day incubation / N. Schwotzer, P. Wahl, D. Fracheboud [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52, N 1. – P. 61-66.
- 79.Божкова, С.А. Санирующий этап лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава: от чего зависит результат? / С.А. Божкова, Ю.В. Олейник, В.А. Артюх [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 5-15.
- 80.Simon, M.J.K. Diagnostic value of open incisional biopsies in suspected, difficult-to-diagnose periprosthetic hip joint infection prior to revision surgery / M.J.K. Simon, J. Beyersdorff, A. Strahl [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2023. – Vol. 143, N 3. – P. 1663-1670.
- 81.Линник, С.А. Обоснование выбора спейсера на первом этапе лечения поздней глубокой перипротезной инфекции коленного сустава / С.А. Линник, А.Г. Афиногенова, Г.Е. Афиногенов [и др.] // Гений ортопедии. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 173-179.
- 82.Цискарашвили, А.В. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности / А.В. Цискарашвили, Р.В.Меликова, Е.А. Новожилова // Гений ортопедии. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 179-188.
- 83.Gatti, M. Orthopaedic Implant-Associated Staphylococcal Infections: A Critical Reappraisal of Unmet Clinical Needs Associated with the Implementation of the Best Antibiotic Choice / M. Gatti, S. Barnini, F. Guarracino [et al.] // Antibiotics. – 2022. – Vol. 11, N 3. – P. 406.

84. 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.
85. Espindola, R. Preoperative and Perioperative Risk Factors, and Risk Score Development for Prosthetic Joint Infection Due to Staphylococcus Aureus: A Multinational Matched Case-Control Study / R. Espindola, V. Vella, N. Benito [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2022. – Vol. 28, N 10. – P. 1359-1366.
86. Renz, N. Outcome and Failure Analysis of 132 Episodes of Hematogenous Periprosthetic Joint Infections – A Cohort Study / N. Renz, A. Trampuz, C. Perka, A. Rakow // Open Forum Infect. Dis. – 2022. – Vol. 9, N 4. – ofac094.
87. Widerström, M. Heterogeneity of Staphylococcus Epidermidis in Prosthetic Joint Infections: Time to Reevaluate Microbiological Criteria? / M. Widerström, M. Stegger, A. Johansson [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2022. – Vol. 41, N 1. – P. 87-97.
88. Oe, K. Daptomycin for the Treatment of Gram-Positive Periprosthetic Hip Infections: Can Daptomycin Prevent the Implant Removal? / K. Oe, M. Sawada, T. Nakamura [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol. 13, N 6. – e15842.
89. Chang, Y.J. Daptomycin treatment in patients with resistant staphylococcal periprosthetic joint infection / Y.J. Chang, M.S. Lee, C.H. Lee [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 736.
90. Mahieu, R. The Prognosis of Streptococcal Prosthetic Bone and Joint Infections Depends on Surgical Management – A Multicenter Retrospective Study / R. Mahieu, V. Dubée, V. Seegers [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 85. – P. 175-181.
91. Сиваконь, С.В. Основные возбудители и значение перипротезной инфекции в современной ортопедии / С.В. Сиваконь, С.В. Сретенский, Н.Н. Митрофанова [и др.] // Хирургическая практика. – 2024. – № 2. – С. 55-68.

- 92.Kherabi, Y. Streptococcal and Staphylococcus Aureus Prosthetic Joint Infections: Are They Really Different? / Y. Kherabi, V. Zeller, Y. Kerroumi [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 555.
- 93.Löwbeer, N. Genomic Characterization of Beta-Haemolytic Streptococci Isolated from Prosthetic Joint Infections / N. Löwbeer, M. Stegger, B. Söderquist // Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. – 2023. – Vol. 131, N 5. – P. 189-196.
- 94.Benito, N. The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections According to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms / N. Benito, I. Mur, A. Ribera [et al.] // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, N 5. – P. 673.
- 95.Renz, N. Enterococcal Periprosthetic Joint Infection: Clinical and Microbiological Findings from an 8-Year Retrospective Cohort Study / N. Renz, R. Trebse, D. Akgün [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 1083.
- 96.Dos Santos, V. Ongoing suppression prevents relapse in streptococcal periprosthetic joint infection: A prospective long-term cohort study / V. Dos Santos, S. Meller, C. Perka [et al.] // J. Infect. – 2025. – Vol. 90, N 3. – P. 106437.
- 97.Thompson, O. A Population-Based Study on the Treatment and Outcome of Enterococcal Prosthetic Joint Infections. A Consecutive Series of 55 Cases / O. Thompson, M. Rasmussen, A. Stefánsdóttir [et al.] // J. Bone Jt. Infect. – 2019. – Vol. 4, N 6. – P. 285-291.
- 98.Божкова, С.А. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихилов // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – P. 20-31.
- 99.Marculescu, C.E. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome / C.E. Marculescu, J.R. Cantey // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2008. – Vol. 466, N 6. – P. 1397-1404.

100. 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.e3.
101. Fantoni, M Epidemiological and clinical features of prosthetic joint infections caused by gram-negative bacteria / M. Fantoni, S. Borrè, R. Rostagno [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2019. – Vol. 23, Suppl. 2. – P. 187-194.
102. Benito, N. Time Trends in the Aetiology of Prosthetic Joint Infections: A Multicentre Cohort Study / N. Benito, M. Franco, A. Ribera [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016. – Vol. 22, N 8. – P. e1-e8.
103. Rieber, H. Periprosthetic Joint Infection Caused by Anaerobes. Retrospective Analysis Reveals No Need for Prolonged Cultivation Time If Sensitive Supplemented Growth Media Are Used / H. Rieber, A. Frontzek, J. Jerosch [et al.] // *Anaerobe*. – 2018. – Vol. 50. – P. 12-18.
104. 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.
105. Azzam, K. Microbiological, Clinical, and Surgical Features of Fungal Prosthetic Joint Infections: A Multi-Institutional Experience / K. Azzam, J. Parvizi, D. Jungkind [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2009. – Vol. 91, Suppl. 6. – P. 142-149.
106. Tande, A.J. Prosthetic Joint Infection / A.J. Tande, R. Patel // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27, N 2. – P. 302-345.
107. Chisari, E. Fungal Periprosthetic Joint Infection: Rare but Challenging Problem / E. Chisari, F. Lin, J. Fei, J. Parvizi // *Chin. J. Traumatol.* – 2022. – Vol. 25, N 2. – P. 63-66.
108. Тихилов, Р.М. Перипротезная инфекция в области крупных суставов конечностей / Р.М. Тихилов, С.А. Божкова, В.А. Артюх // *Ортопедия. Клинические рекомендации* / под ред. С.П. Миронова. – Москва, 2018. – Гл. 39. – С. 719-746.

109. Patzakis, M.J. Chronic posttraumatic osteomyelitis and infected nonunion of the tibia: current management concepts / M.J. Patzakis, C.G. Zalavras // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2005. – Vol. 13, N 6. – P. 417-427.
110. Perlepe, V. Semi-quantitative CT assessment of fracture healing: How many and which CT reformats should be analyzed? / V. Perlepe, N. Michoux, G. Heynen, B. Vande Berg // Eur. J. Radiol. – 2019. – Vol. 118. – P. 181-186.
111. Винклер, Т. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Т. Винклер, А. Трамбуш, Н. Ренц // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 33-45.
112. Boyle, K.K. General Assembly, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections / K.K. Boyle, F.C. Kuo, J.P. Horcajada [et al.] // J. Arthroplasty. – 2019. – Vol. 34, N 2S. – P. S225-S237.
113. Horne, M. The Use of Long-term Antibiotics for Suppression of Bacterial Infections / M. Horne, I. Woolley, J.S.Y. Lau // Clin. Infect. Dis. – 2024. – Vol. 79, N 4. – P. 848-854.
114. Bernard, L. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection / L. Bernard, C. Arvieux, B. Brunschweiler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 384, N 21. – P. 1991-2001.
115. Gatti, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for optimizing antimicrobial therapy used to treat bone and joint infections: an evidence-based algorithmic approach / M. Gatti, S. Tedeschi, E. Zamparini [et al.] // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2023. – Vol. 19, N 8. – P. 511-535.
116. Li, C. Management of Periprosthetic Joint Infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz // Hip Pelvis. – 2018. – Vol. 30, N 3. – P. 138-146.
117. Grammatopoulos, G. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip: a case-control

- study / G. Grammatopoulos, M.-E. Bolduc, B.L. Atkins [et al.] // Bone Joint J. – 2017. – Vol. 99-B. – P. 614-622.
118. 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.
 119. Tsang, S.-T.J. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies / S.-T.J. Tsang, J. Ting, A.H.R.W. Simpson, P. Gaston // Bone Joint J. – 2017. – Vol. 99-B. – P. 1458-1466.
 120. Cobo, J. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy / J. Cobo, L.G.S. Miguel, G. Euba [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17. – P. 1632-1637.
 121. Ducloy-Bouthors, A.S. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage / A.S. Ducloy-Bouthors, B. Jude, A. Duhamel [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. R117.
 122. Citak, M. Are Preformed Articulating Spacers Superior to Surgeon-Made Articulating Spacers in the Treatment of PJI in THA? A Literature Review / M. Citak, B.A. Masri, B. Springer [et al.] // Open Orthop J. – 2015, – Vol. 9. – P. 255-261.
 123. Leonard, H.A. Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature / H.A. Leonard, A.D. Liddle, O. Burke [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2014. – Vol. 472, N 3. – P. 1036-1042.
 124. Kim, K. Differing Microorganism Profile in Early and Late Prosthetic Joint Infections Following Primary Total Knee Arthroplasty – Implications for Empiric Antibiotic Treatment / K. Kim, M. Zhu, B. Coleman [et al.] // J. Arthroplasty. – 2022. – Vol. 37, N 9. – P. 1858-1864.e1.

125. Klouche, S. Infected total hip arthroplasty revision: one- or two-stage procedure? / S. Klouche, P. Leonard, V. Zeller [et al.] // *Orthop. Trauma Surg. Res.* – 2012. – Vol. 98. – P. 144-150.
126. Winkler, H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft / H. Winkler // *Int. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 6, N 5. – P. 247-252.
127. Zeller, V. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study / V. Zeller, L. Lhotellier, S. Marmor [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2014. – Vol. 96. – P. e1.
128. Palmer, J.R. The treatment of periprosthetic joint infection: safety and efficacy of two stage versus one stage exchange arthroplasty / J.R. Palmer, T.S. Pannu, J.M. Villa [et al.] // *Expert Rev. Med. Devices.* – 2020. – Vol. 17, N 3. – P. 245-252.
129. Bori, G. Preliminary results after changing from two-stage to one-stage revision arthroplasty protocol using cementless arthroplasty for chronic infected hip replacements / G. Bori, G. Navarro, L. Morata [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2018. – Vol. 33. – P. 527-532.
130. 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.
131. Parvizi, J. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection / J. Parvizi, B. Adeli, B. Zmistowski [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94, N 14. – P. e104.
132. Kildow, B.J. Long Term Results of Two-Stage Revision for Chronic Periprosthetic Hip Infection: A Multicenter Study / B.J. Kildow, B.D. Springer, T.S. Brown [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, N 6. – P. 1657.

133. Burastero, G. Acetabular spacers in 2-stage hip revision: is it worth it? A single-centre retrospective study / G. Burastero, M. Basso, G. Carrega [et al.] // Hip Int. – 2017. – Vol. 27, N 2. – P. 187-192.
134. Chalmers, B.P. Two-stage revision total hip arthroplasty with a specific articulating antibiotic spacer design: reliable periprosthetic joint infection eradication and functional improvement / B.P. Chalmers, T.M. Mabry, M.P. Abdel [et al.] // J. Arthroplasty. – 2018. – Vol. 33, N 12. – P. 3746-3753.
135. Adrados, M. Two-stage Treatment for Hip and Knee Periprosthetic Infections / M. Adrados, B.R. Coobs, J.T. Moskal // J. Surg. Orthop. Adv. – 2021. – Vol. 30, N 4. – P. 220-225.
136. Steinicke, A.C. Repeat two-stage exchange arthroplasty for recurrent periprosthetic hip or knee infection: what are the chances for success? / A.C. Steinicke, J. Schwarze, G. Gosheger [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2023. – Vol. 143, N 4. – P. 1731-1740.
137. Uskoković, V. Osteogenic and antimicrobial nanoparticulate calcium phosphate and poly-(D,L-lactide-co-glycolide) powders for the treatment of osteomyelitis / V. Uskoković, C. Hoover, M. Vukomanović [et al.] // Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 3362-3373.
138. Волошин, В.П. Результаты хирургического лечения глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В.П. Волошин, А.В. Еремин, С.А. Ошкуков // Практическая медицина. – 2016. – № 4. – С. 67-70.
139. 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.
140. Stebbins, N.D. Antibiotic-containing polymers for localized, sustained drug delivery / N.D. Stebbins, M.A. Ouimet, K.E. Uhrich // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2014. – Vol. 78. – P. 77-87.

141. Jiranek, W.A. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement / W.A. Jiranek, A.D. Hanssen, A.S. Greenwald // J. Bone Joint Surg. Am. – 2006. – Vol. 88. – P. 2487-2500.
142. Chang, Y. Gentamicin in bone cement: a potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty / Y. Chang, C.-L. Tai, P.H Hsieh, S.W.N. Ueng // Bone Joint Res. – 2013. – Vol. 2. – P. 220-226.
143. Brooks, J.R. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm killing beyond the spacer by antibiotic-loaded calcium sulfate beads: an in vitro study / J.R. Brooks, D.H. Dusane, K. Moore [et al.] // J. Bone Jt Infect. – 2021. – Vol. 6, N 5. – P. 119-129.
144. Sanicola, S.M. The in vitro elution characteristics of vancomycin and tobramycin from calcium sulfate beads / S.M. Sanicola, S.F. Albert // J. Foot Ankle Surg. – 2005. – Vol. 44, N 2. – P. 121-124.
145. Moore, K. Killing of a Multispecies Biofilm Using Gram-Negative and Gram-Positive Targeted Antibiotic Released from High Purity Calcium Sulfate Beads / K. Moore, A. Li, N. Gupta [et al.] // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, N 9. – P. 2296.
146. El-Husseiny, M. Biodegradable antibiotic delivery systems / M. El-Husseiny, S. Patel, R.J. MacFarlane // J. Bone Joint Surg. Br. – 2011. – Vol. 93, N 2. – P. 151-157.
147. Almasri, D. Prosthetic Joint Infections: Biofilm Formation, Management, and the Potential of Mesoporous Bioactive Glass as a New Treatment Option / D. Almasri, Y. Dahman // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, N 5. – P. 1401.
148. Domingues, Z.R. Bioactive glass as a drug delivery system of tetracycline and tetracycline associated with beta-cyclodextrin / Z.R. Domingues, M.E. Cortés, T.A. Gomes [et al.] // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, N 2. – P. 327-333.
149. Shahpari, O. The Use of Antibiotic Impregnated Cement Spacers in the Treatment of Infected Total Joint Replacement: Challenges and Achievements /

- O. Shahpari, A. Mousavian, N. Elahpour // Arch. Bone Jt Surg. – 2020. – Vol. 8, N 1. – P. 11-20.
150. Park, S.J. Comparison of static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infected total knee arthroplasty / S.J. Park, E.K. Song, J.K. Seon [et al.] // Int. Orthop. – 2010. – Vol. 34, N 8. – P. 1181-1186.
 151. Naoum, S. Antimicrobial Regimens in Cement Spacers for Periprosthetic Joint Infections: A Critical Review / S. Naoum, C. Koutserimpas, I. Pantekidis [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2024. – Vol. 13, N 8. – P. 772.
 152. Shaikh, A.A. Two-stage approach to primary TKA in infected arthritic knees using intraoperatively molded articulating cement spacers / A.A. Shaikh, C.W. Ha, Y.G. Park, Y.B. Park // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2014. – Vol. 472, N 7. – P. 2201-2207.
 153. Li, Z. Articulating spacers: what are available and how to utilize them? / Z. Li, C. Xu, J. Chen // Arthroplasty. – 2023. – Vol. 5, N 1. – P. 22.
 154. Emmer, J. Mechanical complications and infection control comparison of custom-made and prefabricated articular hip spacers in the treatment of periprosthetic infection / J. Emmer, T. Tomáš, V. Apostolopoulos [et al.] // Jt. Dis. Relat. Surg. – 2023. – Vol. 34, N 3. – P. 557-564.
 155. Regis, D. Release of gentamicin and vancomycin from preformed spacers in infected total hip arthroplasties: measurement of concentrations and inhibitory activity in patients' drainage fluids and serum / D. Regis, A. Sandri, E. Samaila [et al.] // ScientificWorld Journal. – 2013. – 2013. – 752184.
 156. Goltzer, O. Antimicrobial Release From Prefabricated Spacers Is Variable and the Dose Is Low / O. Goltzer, A. McLaren, D. Overstreet [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2015. – Vol. 473, N 7. – P. 2253-2261.
 157. Lu, J. Infection after total knee arthroplasty and its gold standard surgical treatment: Spacers used in two-stage revision arthroplasty / J. Lu, J. Han, C. Zhang [et al.] // Intractable Rare Dis. Res. – 2017. – Vol. 6, N 4. – P. 256-261.

158. Tsung, J.D. Management of periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty using a custom made articulating spacer (CUMARS); the Exeter experience / J.D. Tsung, J.A. Rohrsheim, S.L. Whitehouse [et al.] // J. Arthroplasty. – 2014. – Vol. 29, N 9. – P. 1813-1818.
159. Quayle, J. Management of peri-prosthetic joint infection and severe bone loss after total hip arthroplasty using a long-stemmed cemented custom-made articulating spacer (CUMARS) // J. Quayle, A. Barakat, A. Klasan [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 358.
160. Quayle, J. External validation study of hip peri-prosthetic joint infection with cemented custom-made articulating spacer (CUMARS) / J. Quayle, A. Barakat, A. Klasan [et al.] // Hip Int. – 2022. – Vol. 32, N 3. – P. 379–385.
161. Zhang, W. Cemented prosthesis as spacer for two-stage revision of infected hip prostheses: a similar infection remission rate and a lower complication rate / W. Zhang, X. Fang, T. Shi [et al.] // Bone Joint Res. – 2020. – Vol. 9, N 8. – P. 484–492.
162. Tamarit-Martínez, C. An Antibacterial-Loaded PLA 3D-Printed Model for Temporary Prosthesis in Arthroplasty Infections: Evaluation of the Impact of Layer Thickness on the Mechanical Strength of a Construct and Drug Release / C. Tamarit-Martínez, L. Bernat-Just, C. Bueno-López [et al.] // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16, N 9. – P. 1151.
163. Samelis, P.V. Current Concepts on the Application, Pharmacokinetics and Complications of Antibiotic-Loaded Cement Spacers in the Treatment of Prosthetic Joint Infections / P.V. Samelis, E. Papagrigorakis, E. Sameli [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, N 1. – e20968.
164. Hsieh, P.H. Two-stage revision hip arthroplasty for infection with a custom-made, antibiotic-loaded, cement prosthesis as an interim spacer / P.H. Hsieh, L.H. Chen, C.H. Chen [et al.] // J. Trauma. – 2004. – Vol. 56, N 6. – P. 1247–1252.

165. van Vugt, T.A.G. Antibiotic-Loaded Polymethylmethacrylate Beads and Spacers in Treatment of Orthopedic Infections and the Role of Biofilm Formation / T.A.G. van Vugt, J.J. Arts, J.A.P. Geurts // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1626.
166. Wall, V. Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement / V. Wall, T.H. Nguyen, N. Nguyen, P.A. Tran // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, N 1. – P. 26.
167. von Hertzberg-Boelch, S.P. PMMA Bone Cement: Antibiotic Elution and Mechanical Properties in the Context of Clinical Use. *Biomedicines* / S.P. von Hertzberg-Boelch, M. Luedemann, M. Rudert, A.F. Steinert. – 2022. – Vol. 10, N 8. – P. 1830.
168. da Silva, R.B. Outcomes and Risk Factors in Prosthetic Joint Infections by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Retrospective Cohort Study / da R.B. Silva, M.J. Salles // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10, N 3. – P. 340.
169. Божкова, С.А. Перипротезная инфекция коленного и тазобедренного суставов – можно ли сравнивать результаты лечения? / С.А. Божкова, П.М. Преображенский, А.А. Кочиш [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 5-13.
170. Karczewski, D. Gram negative periprosthetic hip infection: nearly 25% same pathogen infection persistence at a mean of 2 years / D. Karczewski, J. Scholz, C. Hipfl [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2024. – Vol. 144, N 12. – P. 5053-5059.
171. 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.
172. Ржеусский, С.Э. Наночастицы серебра в медицине / С.Э. Ржеусский // *Вестник ВГМУ.* – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 15-24.

173. Liao, C. Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles / C. Liao, Y. Li, S.C. Tjong // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 2. – P. 449.
174. Tang, S. Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects / S. Tang, J. Zheng // *Adv. Healthc. Mater.* – 2018. – Vol. 7, N 13. – e1701503.
175. Ford, A.N. Characterization of Outcomes of 2-Stage Exchange Arthroplasty in the Treatment of Prosthetic Joint Infections / A.N. Ford, A.M. Holzmeister, H.W. Rees, P.D. Belich // *J. Arthroplasty.* – 2018. – Vol. 33, N 7S. – P. S224-S227.
176. Masters, E.A. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteo-myelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy” / E.A. Masters, R.P. Trombetta, K.L. de Mesy Bentley [et al.] // *Bone Res.* – 2019. – Vol. 7. – P. 20.
177. Kalbian, I.L., Treatment Outcomes and Attrition in Gram-Negative Periprosthetic Joint Infection / I.L. Kalbian, K. Goswami, T.L. Tan [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2020. – Vol. 35, N 3. – P. 849-854.
178. Biondo, C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens / C. Biondo // *Pathogens.* – 2023. – Vol. 12, N 1. – P. 116.