

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Р.Р. ВРЕДЕНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛЮ БО

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕСТНЫМИ
ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

14.01.15 – Травматология и ортопедия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
ТИХИЛОВ
Рашид Муртузалиевич

Санкт-Петербург - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Общая характеристика проблемы.....	11
1.2. Факторы риска развития рецидива инфекции.....	12
1.3. Патогенез параэндопротезной инфекции.....	14
1.4. Классификация параэндопротезной инфекции.....	17
1.5. Диагностика.....	19
1.5.1. Лучевые методы исследования.....	20
1.5.2. Возможности ядерной медицины.....	22
1.5.3. Молекулярные методы диагностики.....	23
1.5.4. Лабораторная диагностика.....	24
1.5.5. Микробиологическое исследование.....	24
1.5.6. Гистологические исследования.....	26
1.6. Лечение параэндопротезной инфекции	26
1.6.1. Ирригация и дебридмент.....	27
1.6.2. Одноэтапный метод лечения параэндопротезной инфекции.....	29
1.6.3. Двухэтапная методика лечения параэндопротезной инфекции.....	30
1.6.4. Другие хирургические методы лечения параэндопротезной инфекции.....	33
1.7. Рецидив инфекции.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Структура и общая характеристика диссертационного исследования	37
2.2. Методика клинического обследования.....	38
2.3. Методика лабораторных исследований.....	39
2.4. Методика рентгенологического и ультразвукового исследований	41
2.5. Методики микробиологических и гистологических исследований.....	44
2.6. Техника saniрующих операций.....	47

2.7. Распределение больных на группы.....	56
2.8. Методы статистической обработки	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
3.1. Результаты санирующих операций с сохранением эндопротеза.....	58
3.2. Результаты санирующих операций с удалением эндопротеза	74
3.2.1. Характеристика пациентов с блоковидным спейсером	86
3.2.2. Характеристика пациентов с артикулирующим спейсером	91
3.2.3. Сравнительная характеристика пациентов с различными вариантами спейсеров.....	96
3.3. Резюме.....	97
ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ВЫБОРА САНИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	99
4.1. Описание алгоритма.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Многочисленные научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что проблема профилактики и лечения местных инфекционных осложнений операций эндопротезирования крупных суставов сохраняет высокую актуальность для современной медицины. Так, ежегодно только в США выполняется более 300000 операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (Iorio R. et al., 2009), а в Российской Федерации в 2013 г. – более 54000. Частота развития глубоких инфекционных осложнений после первичной артропластики составляет около 1%, а после ревизионных вмешательств возрастает до 7,8% (Еряхин И.А. с соавт. 2003; Ежов И.Ю. с соавт. 2010; Слободской А.Б. с соавт. 2011; Fitzgerald R.H., 1995; Hanssen A.D. et al., 1996; Tunney M.M., et al., 1999; Blom A.W. et al., 2003; Phillips C.B. et al., 2003; Zimmerli et al., 2004; Kurtz et al., 2008; Lichstein P. et al., 2014). При этом стоимость лечения одного больного с инфекцией в области хирургического вмешательства после эндопротезирования крупных суставов конечностей составляет в среднем 75000 долларов США (Kurtz et al., 2008).

На сегодняшний день можно выделить несколько основных вариантов хирургического лечения больных с параэндопротезной инфекцией в области тазобедренного сустава: ревизионное saniрующее вмешательство с сохранением эндопротеза; одноэтапное реэндопротезирование; удаление эндопротеза с установкой цементного антимикробного спейсера и последующим ревизионным эндопротезированием; удаление эндопротеза с резекционной артропластикой, мышечной или костно-мышечной пластикой и формированием опорного неоартроза; удаление эндопротеза с артродезом тазобедренного сустава (Прохоренко В.М. с соавт. 2007; Тихилов Р.М., Шаповалов В.М., 2008; Пичхадзе И.М. с соавт. 2009; Дмитриева, Л.А. с соавт. 2011; Bozic KJ. et al., 2009; Kurtz et al., 2008). Поскольку первые три варианта лечебной тактики направлены на обеспечение достаточно высокого уровня функциональных возможностей

пациента за счет сохранения или повторной установки эндопротеза тазобедренного сустава, их клиническое использование является предметом наиболее оживленных научных дискуссий (Ахтямов И.Ф. с соавт. 2006; Гарифуллов, Г.Г. с соавт. 2012; Дмитриева, Л.А. с соавт. 2013; Pulido L. et al., 2008; Parvizi J. et al., 2012).

Так, для некоторых пациентов с острой, как ранней, так и поздней гематогенной инфекцией на фоне стабильного эндопротеза, возможно успешное лечение с сохранением имплантата за счет вскрытия, полноценной хирургической обработки и дренирования гнойного очага (Даниляк В.В. с соавт. 1999; Гольник В.Н. с соавт. 2012; Brandt C.M. et al., 1997; Stein A. et al., 1998; Tattevin et al., 1999; Hanssen A.D. et al., 2004; Zimmerli W., et al., 2004; Marculescu et al., 2006; Aboltins et al., 2007; Leone S. et al., 2010). И все же довольно большое количество исследователей считают, что только удаление эндопротеза обеспечивает наиболее благоприятные условия для санации инфекционного очага и обеспечения максимальной эффективности действия антибактериальных лекарственных средств (Рак А.В. с соавт. 2006; Дзюба Г.Г. с соавт. 2009; Ефименко Н.А. с соавт. 2009; Материалы международной согласительной конференции..., 2014; Spangehl et al. 1999; Tattevin et al., 1999; Durbhakula, S.M. et al. 2004; Volin S.J. et al., 2004; Kraay M.J et al., 2005; Cabrita H.B. et al. 2007; Romanò C.L. et al., 2011; Lichstein P. et al., 2014). Оптимальным в таких ситуациях считается использование артикулирующих антимикробных спейсеров, изготовленных из полиметилметакрилатного костного цемента с антибиотиками и являющихся своеобразной «внутренней шиной» для оперированной конечности. Это позволяет сохранить ее длину, близкую к нормальной амплитуду движений в тазобедренном суставе, а также предотвратить резкое снижение мобильности пациента в период, предшествующий ревизионному эндопротезированию. Однако с другой стороны, подавляющее большинство ортопедов рассматривают ситуацию с удалением эндопротеза и установкой цементного антимикробного спейсера как «катастрофу» операции эндопротезирования любого крупного сустава, влекущую за собой множество неблагоприятных последствий для больного (McDonald D.J.

et al., 1989; Paprosky W.G. et al., 2001; Katz J.N. et al., 2003; Kim Y.H. et al., 2003; Morray B.F. et al., 2003; D'Angelo et al. 2005; Kraay et al. 2005; Pulido L. et al., 2008; Senthil S. et al., 2011; Neumann D.R. et al., 2012). Кроме того, опубликованные в зарубежной литературе показатели успеха для двухэтапной ревизии, по данным разных авторов, варьируют в значительных пределах от 65% до 100%. [Berry D.J et al., 1991; Lieberman J.R. et al., 1994; Evans R.P. et al., 2004; Hanssen A.D. et al., 2004; Hofmann A.A. et al., 2005; Toms A.D. et al., 2006; Berbari E.F. et al., 2007; Adeli B. et al., 2011], а причины рецидивов инфекции при данной схеме лечения до сих пор окончательно не определены.

В этой связи одноэтапное ревизорпротезирование тазобедренного сустава рассматривается как достаточно перспективный метод лечения больных с параэндопротезной инфекцией, вызванной высокочувствительной к антибактериальным препаратам микрофлорой на фоне удовлетворительного состояния покровных и подлежащих мягких тканей данной области, а также отсутствия у пациента тяжелой общесоматической патологии (Raut et al. 1994; Spangehl et al. 1999; Jackson et al. 2000; Hanssen A.D. et al., 2002; Jahoda et al. 2003; Kraay et al. 2005; Winkler H., 2008; Lichstein P. et al., 2014). Поэтому поиск возможностей для сохранения имплантированных конструкций или же наименее травматичных методик их замены следовало бы считать одним из приоритетных направлений развития современной медицины. Но в то же время важным фактором, ограничивающим широкое использование подобных подходов, является наличие в области хирургического вмешательства высокорезистентных к действию антибактериальных препаратов микробных агентов (Белобородов В.Б., 2003; Тец Г.В., 2006; Божкова, С.А., 2011; Бондаренко, В.М. с соавт. 2010; Афиногенова, А.Г. с соавт. 2011; Денисова М.Н., 2011; Беденков А.В., 2013; Aboltins C.A. et al., 2007; Rudelli S. et al., 2008; Zimmerli W. et al., 2012). Причем данное обстоятельство осложняется способностью микроорганизмов, вызывающих параэндопротезные инфекции, более чем в 60% случаев формировать микробные биопленки (Пинчук Л.М., 1992; Розенсон О.Л. с соавт. 1998; Руднов В.А. с соавт. 1999; Сидоренко С.В. с соавт. 2003; Проценко Д.Н. с

соавт. 2005; Тец Г.В., 2006; Страчунский Л.С. с соавт. 2007; Рыбальченко О.В. с соавт. 2008; Stein A, et al., 1998; Mathur T. et al., 2005; Nair. P. et al., 2008; Leone S. et al., 2010).

Таким образом, в современной ортопедии уже определены наиболее приоритетные варианты хирургического лечения параэндопротезной инфекции, однако показания к использованию каждой методики значительно варьируют и отсутствует понимание причины рецидивов, что не позволяют однозначно принимать решения в каждом конкретном случае и требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования – разработать оптимальный алгоритм хирургического лечения параэндопротезной инфекции на основе изучения эффективности различных хирургических методик и влияния различных факторов.

Задачи исследования

1. Провести анализ результатов лечения больных, которым выполнены санлирующие операции с сохранением эндопротеза.
2. Выявить факторы, влияющие на рецидив инфекции в случае санлирующих операций с сохранением эндопротеза и уточнить показания к применению данных методик.
3. Провести анализ результатов лечения больных, которым выполнен первый этап двухэтапной методики лечения параэндопротезной инфекции.
4. Выявить факторы, влияющие на рецидив инфекции в случае санлирующих операций с удалением эндопротеза и уточнить показания к применению данных методик.
5. На основании проведенных исследований разработать алгоритм выбора оптимального варианта лечения пациента с параэндопротезной инфекцией, обеспечивающих длительную ремиссию инфекционного процесса

Научная новизна

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале проведен комплексный анализ лечения больных с параэндопротезной инфекцией тазобедренного сустава, которым выполнены saniрующие операции с сохранением эндопротеза или его удалением с одномоментной установкой различных вариантов спейсеров и оценена их эффективность с позиции купирования инфекционного процесса

2. На основании комплексного статистического анализа выявлены факторы, влияющие на развитие рецидива инфекционного процесса после различных вариантов хирургического лечения параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава

3. Разработаны научно обоснованные критерии, позволяющие прогнозировать возможность успешного выполнения санации с сохранением эндопротеза или предсказать эффективность эрадикации инфекции на первом этапе двухэтапной методики лечения параэндопротезной инфекции

4. Впервые на основании клинико-рентгенологического и статистического анализа проведена сравнительная оценка эффективности использования блоковидного и артикулирующего спейсеров при выполнении двухэтапной ревизии

5. Разработан алгоритм выбора метода хирургического лечения пациентов с параэндопротезной инфекцией, основанный на интегральной оценке различных лабораторных и соматических показателей.

Практическая значимость

Определенная в настоящем исследовании высокая эффективность saniрующих операций с сохранением эндопротеза позволяет рекомендовать их как метод выбора при лечении параэндопротезной инфекции, но только на ранних сроках после первичной артропластики с учетом лабораторных и микробиологических показателей.

Выявленные факторы риска рецидива инфекции позволяют проанализировать причины неудач санирующих операций в каждом конкретном случае и пересмотреть стандарты лечения параэндопротезной инфекции, принятые в клинике.

Отсутствие статистически значимых различий в эффективности использования различных вариантов спейсеров с целью купирования инфекционного процесса позволяет в большинстве случаев рекомендовать применение артикулирующего спейсера при двухэтапной методике для максимального сохранения функции и биомеханики тазобедренного сустава.

Разработанная прогностическая модель позволяет предсказать эффективность различных вариантов санирующих операций и в случае возможных неудовлетворительных результатов выбирать альтернативную антибиотикотерапию и корректировать хирургическую тактику.

Применение разработанного алгоритма выбора хирургической тактики у пациентов с параэндопротезной инфекцией позволяет снизить риск рецидива инфекции и значительно улучшить качество жизни этой сложной категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с параэндопротезной инфекцией возможно выполнение санирующих операций с сохранением эндопротеза, при условии ранней манифестации инфекции, отсутствия высокой активности инфекционного процесса, агрессивной микрофлоры и избыточной массы тела.

2. Риск рецидива инфекционного процесса после первого этапа двухэтапной методики лечения параэндопротезной инфекции, заключающейся в санации с удалением эндопротеза и установкой спейсера, связан с видом микроорганизма (или микробными ассоциациями), активностью воспалительного ответа (уровень С-реактивного белка и СОЭ), индексом массы тела и типом предшествующей операции.

3. Вероятность рецидива инфекции для конкретного пациента, как правило, зависит от значений или присутствия всех выявленных факторов, которые могут в некоторых случаях компенсировать или утяжелять друг друга.

4. Разработанный алгоритм позволяет выбрать оптимальную тактику хирургического лечения параэндопротезной инфекции в каждом конкретном случае на основе интегральной оценке лабораторных и клинических показателей.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на научно-практической конференции молодых ученых Северо-Западного Федерального округа (СПб., 2014).

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Реализация результатов исследования

Разработанный алгоритм оперативного лечения пациентов с тяжелой степенью дисплазии применяется в клинической практике ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах текста, набранного на компьютере, и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 279 источников, из них – 51 отечественных и 228 – иностранных авторов. Текст иллюстрирован 28 таблицами и 26 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика проблемы

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС) получило широкое распространение в ортопедии как наиболее эффективный метод избавления больного от страданий и восстановления функции конечности. Однако еще в 1979 г. J. Charnley предсказал, что в будущем инфекционные осложнения будут основной проблемой ортопедии. Действительно, спустя десятилетия его слова полностью подтверждаются (Adeli B. et al., 2011).

Параэндопротезная инфекция занимает третье место среди главных причин неудовлетворительных результатов оперативного лечения, представляет серьезную угрозу здоровью пациентов и составляет значительную долю расходов учреждений здравоохранения (Steckelberg J. et al., 2000; Darouiche R. et al., 2004).

Ежегодно в США регистрируют 2,0–2,4% инфекционных осложнений первичного эндопротезирования (Kurtz S.M. et al., 2008). Рациональное применение антибиотиков, развитие хирургических технологий позволяет уменьшить количество параэндопротезной инфекции до 0,6–0,9% (Phillips J.E. et al., 2006; Pulido L. et al., 2008). Однако, несмотря на относительно низкую частоту, инфекционные осложнения значительно ухудшают состояние больного, а финансовые затраты на их лечение остаются огромными. В Великобритании на лечение одного пациента с параэндопротезной инфекцией тратят 30–50 тысяч долларов (Matthews P.C. et al., 2009). В США расходы на борьбу с параэндопротезной инфекцией увеличились с 320 млн. долларов в 2001 г. до 566 млн. в 2009 г., а к 2020 г. прогнозируют рост затрат до 1,620 млрд. долларов (Kurtz S.M. et al., 2008).

Многие аспекты лечения параэндопротезной инфекции продолжают до сих пор оставаться актуальной темой дискуссий. Разнообразные клинические проявления параэндопротезной инфекции, скудные данные, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований, отсутствие достоверных

факторов риска являются причиной того, что лишь в наши дни формируются общепризнанные стандарты хирургической тактики.

1.2. Факторы риска развития инфекции

Частота развития послеоперационной глубокой инфекции на заре эндопротезирования составляла около 9%, но постепенно, по мере осознания важности существования асептики и антисептики, снизилась до 1,3% (Charnley J., et al. 1969, 1972). В настоящее время общепризнанный уровень параэндопротезной инфекции находится на уровне 1% для первичного эндопротезирования (Ежов И.Ю. с соавт. 2010; Слободской А.Б. с соавт. 2011; Blom A.W. et al. 2003; Katz J.N. et al. 2003; Phillips C.B. et al., 2003; Kurtz et al., 2008; Lichstein P. et al., 2014). Это может быть связано с лучшим отбором пациентов, использованием антибиотиков с профилактической целью, а также улучшением условий в операционных.

Улучшенный отбор пациентов был основан на выявлении факторов риска, как системных, так и местных, которые могут предрасполагать к развитию инфекции после эндопротезирования. Т. Lennard с соавторами (1985) считают, что физиологический стресс, вызванный непосредственно самой операцией, может предрасполагать к развитию инфекции. Истощение и пожилой возраст являются независимыми факторами, и, как известно, влияют на врожденный иммунитет и нормальный иммунный ответ, изменяя клеточный иммунитет и тем самым увеличивая риск инфекции. (Greene K.A. et al., 1991; Fernandez M.C. et al., 1992; Gherini S. et al., 1993; Gomez C.R. et al., 2005) Подвержены повышенному риску развития инфекции пациенты с врожденным иммунодефицитом, больные ревматоидным артритом, а также те, кто принимал гормональную терапию или перенес фармакологическое лечение различных серьезных сопутствующих заболеваний (Fitzgerald R.H. et al., 1977; Poss R. et al., 1984). По данным R.S. Namba с соавторами (2005), ожирение в 4,2 раза увеличивает шансы заражения инфекцией после артропластики. Согласно исследованиям некоторых зарубежных авторов, у пациентов с сахарным диабетом темпы распространения инфекции на

11% больше по сравнению с больными без диабета (Menon T.J. et al., 1983; Vannini P. et al., 1984; Moeckel B. et al., 1993; Berbari E.F. et al., 1998). Отмечено, что улучшенный периоперационный контроль гликемии и принимаемые соответствующие меры значительно снижают риск инфекции (Furnary A.P. et al., 1989), хотя результаты исследований в этом направлении противоречивы (Marchant M.H., 2009).

Пациенты с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на диализе, после трансплантации органов, в частности печени, с наличием онкологических заболеваний также подвергаются значительному риску развития параэндопротезной инфекции (Sunday J.M. et al., 2002; Tannenbaum D.A. et al., 1997; Berbari E.F. et al., 1998). Больные с вирусом иммунодефицита человека, особенно пациенты с показателями CD4 ниже 240 клеток/mm (Hanssen A.D. et al., 1997.; Parvizi J. et al., 2003) имеют значительный риск инфекции и во многих странах при таких показателях даже не допускаются к плановому оперативному лечению.

Ранее перенесенные операции в области конечности, замедленное заживление и длительное нахождение дренажей в области раны часто приводят к развитию инфекции (Surin V.V. et al., 1983; Poss R. et al., 1984; Gherini S. et al., 1993; Kim Y.H. et al., 2003).

Факторами риска развития инфекционных осложнений после эндопротезирования могут быть также различные заболевания кожи, кариес, инфекции мочевыводящих путей (Rubin R. et al., 1976; Wroblewski B.M. et al., 1980; Menon T.J. et al., 1983; Ainscow D.A. et al., 1984; Sullivan P.M. et al., 1990).

По мнению американских ортопедов, выбор адекватной рациональной антибиотикопрофилактики считается одним из самых важных факторов, снижающих риск инфекции (Nasser S., 1992). Выявлено, что при введении профилактического антибиотика за 30 минут до операции риск инфекции составляет 1,6% по сравнению с 2,4% при применении антибиотикопрофилактики в сроки от 30 до 60 минут (Steinberg J.P. et al., 2009). Однако в последнее время в зарубежной литературе появляется все больше информации о целесообразности

однодневной антибиотикопрофилактики по сравнению со стандартной 3-5-дневной схемой, но эти данные противоречивы (Wymenga A. et al., 1992; Tang W.M. et al., 2003).

Еще в прошлом веке было известно, что банальная обработка кожи антисептиком накануне операции может значительно снизить риск развития инфекции (Johnston D.H. et al., 1987; Nelson C.L. et al., 1987; Ritter M.A. et al., 1988; Ritter M.A. et al., 1999; Dalstrom D.J. et al., 2008). Благоприятно влияют на снижение развития инфекции использование вертикальных ламинарных потоков и специальных операционных костюмов (Nelson J.P. et al., 1973; Lidwell O.M. et al., 1982; Marotte J.H. et al., 1987), так же как специальных нехлопковых костюмов и двойные перчаток (Whyte W. et al., 1983; Strange-Vognsen H.H. et al., 1988).

Таким образом, существует множество факторов, как местных так и общих, которые могут по независящим от хирургов причинам вызывать инфекционные осложнения, однако в некоторых случаях адекватная плановая предоперационная подготовка и рациональная антибиотикопрофилактика могут решить практически все возможные проблемы.

1.3. Патогенез параэндопротезной инфекции

Параэндопротезная инфекция является специфической для эндопротезирования вне зависимости от путей проникновения инфекционного агента. Ключевым фактором в развитии инфекции считают влияние самого микроорганизма на больного и его способность колонизировать различные поверхности с возможностью формирования биопленок (Льюис К. 2005; Гостев В.В. с соавт. 2010; Costerton J.W. et al., 1987; Lewis K., 2001).

Микробная биопленка (*англ. biofilm*) – это структурированное сообщество бактериальных клеток, которое заключено в полимерный матрикс и прикреплено к различным поверхностям, в частности к эндопротезу. Источником являются отдельные свободно живущие клетки бактерий, которые могут прикрепляться к любым поверхностям (Льюис К. 2005; Бехало В.А. с соавт. 2010; Гостев В.В. с соавт. 2010)

Одним из первых исследователей биопленок был стоматолог P. Nair. Он описал существование биопленок в эндодонтии как конгломерат микробов различной формы, погруженный в экстрацеллюлярный аморфный матрикс (Nair. P. et al., 2008).

Сегодня медики уверены, что более чем в 80% случаев инфекционные поражения организма происходят в форме биопленочной инфекции. Биопленки имеют трехмерную структуру и во многом похожи на многоклеточный организм. Структурной единицей биопленки является микроколония, состоящая из бактериальных клеток, заключенных в гликокаликс (Donald R.M., et al., 2002). В процессе формирования такой пленки сначала происходит адгезия аэробов, а по мере его созревания в глубоких слоях создаются условия для развития анаэробов (Darouiche R.O. et al., 2001).

Микробная колонизация эндопротеза осуществляется в несколько этапов. Первый этап прикрепления (адгезии) бактерий к абиотическим поверхностям происходит в результате сил поверхностного натяжения, сил Ваан-дер-Ваальса, гидрофобных и водородных связей. Адгезия штаммов *S. epidermidis* лучше происходит к полимерным частям имплантата, штаммов *S. aureus* – к металлическим (Morray B.F., 2003). Микробы соединяются с фибронектином, фибриногеном и коллагеном, покрывающим конструкции после имплантации. Первичная адгезия, как правило, обратима. (Teeny S.M. et al., 1990)

Вторичная адгезия практически необратима и связана с продуцируемыми бактериями экзополисахаридами и специфическими адгезинами. После адгезии единичных клеток происходит процесс созревания биофильма: пролиферация, формирование гликокаликса и образование трехмерной структуры (Teeny S.M. et al., 1990; Aboltins C.A. et al., 2007; Leone S. et al., 2010).

Бактериальные клетки, которые составляют биопленку, называются «сессильными» формами. Созревание биопленки происходит путем межклеточного общения бактерий и включения определенных генов – феномен «quorum sensing». В различных участках зрелой пленки происходит гидролиз гликокаликса, переключение части бактерий с сессильного на планктонный

фенотип и их высвобождение в окружающую среду. В результате механического отрыва фрагментов биопленки возможно распространение бактерий в другие части организма (Ильина Т.С. с соавт. 2004; Mathur T. et al., 2005).

Гликокаликс биопленки не допускает фагоцитоза бактерий нейтрофилами организма и стимулирует моноциты для подавления пролиферации Т-лимфоцитов, В-лимфоцитарного бластогенеза, производства иммуноглобулинов и хемотаксиса (Singh R. et al., 2010).

Биоплёнки, как правило, обладают свойством множественной антибиотикорезистентности, что затрудняет лечение и приводит к хронизации инфекции (Gristina A.G. et al., 1983; Costerton J.W. et al., 1987; Cabrita H.B., et al., 2007; Weigel L.M. et al., 2007; Rudelli S. et al., 2008; Zimmerli W. et al., 2012). Антибиотикорезистентность связана с невозможностью проникновения антибактериальных препаратов внутрь биопленки, хотя в последнее время многие исследователи опровергают эту информацию. Известно, что молекулы рифампицина, фторхинолона и бета-лактамов свободно проникают в глубокие отделы биопленки (Зиганшина Л.Е. с соавт. 2004; Кетлинский С.А. 2008; Кильметов Т.А. с соавт. 2014; Zheng Z. et al., 2002., Stewart P.S., 2003). Кроме того, установлено подавление активности ванкомицина и β -лактамов в опытах со слизистым матриксом, который вырабатывают штаммы *S. epidermidis* и *S. aureus* (Пинчук Л.М. 1992; Страчунский Л.С. с соавт., 2002; Зайцев А.А. с соавт. 2003; Елинов Н.П. с соавт. 2009; Петрова Н.В. с соавт. 2012; Anderl J.N. et al., 2003; Stewart P.S., 2003; Borriello G. et al., 2004; Roberts M.E. et al., 2004; Mathur T. et al., 2005; Singh R. et al., 2010).

Таким образом, формирование биопленок является доминирующим звеном патогенеза параэндопротезной инфекции, что в ряде случаев, особенно при наличии поздней инфекции показывает бесперспективность сохранения имплантата. (Stein A, et al., 1998)

1.4. Классификация параэндопротезной инфекции

В настоящее время лечение параэндопротезной инфекции еще плохо стандартизировано, отсутствует адекватная практическая классификация инфекции, хотя в 2013 г. в Филадельфии состоялась международная согласительная конференция по вопросам диагностики и лечения параэндопротезной инфекции (Материалы согласительной конференции..., 2013).

Для описания параэндопротезной инфекции важно учитывать следующие критерии: 1) локализация инфекции; 2) путь инфицирования (экзогенный или эндогенный); 3) период возникновения; 4) характер возбудителя инфекции (тип, патогенность и вирулентность); 5) состояние окружающих мягких тканей к моменту диагностики инфекции (Schmalzried T.P. et al., 1992).

Специалисты из США разработали критерии диагностики инфекции в области хирургического вмешательства (Brandt C.M. et al., 1997; Adeli B. et al., 2011). Согласно этим критериям инфекцию подразделяют на две группы: инфекции хирургического разреза (хирургической раны) и инфекции органа/полости. Инфекцию области раны подразделяют на поверхностную и глубокую, когда инфекция поражает все ткани. В зависимости от пути проникновения также выделяют экзогенную (интра-, периоперационную) и эндогенную (как правило, гематогенную) параэндопротезную инфекцию.

Известно, что экзогенная инфекция почти всегда развивается в ближайшее время после операции. Срок манифестации зависит от патогенных свойств микроорганизмов и может составлять от нескольких дней до двух лет (Surin V.V. et al., 1983; Antti-Poika I. et al., 1990; Schafroth M. 2003). Эндогенная инфекция развивается преимущественно в более поздний срок.

Существуют и другие классификации, по одной из которых инфекционные осложнения разделяют в зависимости от времени возникновения на:

- 1) ранние (до 3-х месяцев);
- 2) отсроченные (от 4 месяцев до 2 лет);
- 3) поздние (после 3-х лет) (Coventry M.B., 1975).

Ранние осложнения часто связаны с экзогенной бактериальной колонизацией послеоперационной гематомы, проблемами заживления самой раны. Отсроченные инфекции, которые вызывает низковирулентная экзогенная флора, иногда эндогенная, характеризуются развитием нестабильности эндопротеза и болью при нагрузке на конечность. Поздние инфекционные осложнения, как правило, возникают вследствие эндогенной колонизации из полости рта, дыхательной, мочеполовой систем или других источников хронической инфекции. Манифестация может быть острой или последовательной, что сопровождается формированием глубоких абсцессов (Schafroth M. et al., 2003). Лечебная тактика на основании предложенных классификационных схем оказалась недостаточно эффективной, и удовлетворительные исходы лечения были получены лишь у 4,5% больных (Зырянов С.К. с соавт. 2003; Дьяченко С.В. с соавт. 2006; Железняк, Е.С. с соавт. 2007; Зайцев А.А. 2008; Antti-Poika L. et al., 1990).

D.T. Tsukayama (1996) предложил более решительную хирургическую тактику в ранние сроки от манифестации инфекции. На основании собственных исследований автор предложил считать ранними осложнения с длительностью проявления симптомов до 4-х недель после операции, поздними – от 4-х недель до одного года. Такой подход позволил добиться существенно более высоких положительных результатов лечения – до 71%.

В настоящее время классификация D.T. Tsukayama является наиболее успешной и распространенной среди ортопедов. Главными критериями, остаются, как и прежде, время манифестации инфекции и механизм инфицирования. Автор предложил четыре клинических типа инфекции: острую послеоперационную, позднюю хроническую, острую гематогенную (отсроченную) параэндопротезную инфекцию и положительную интраоперационную культуру (Tsukayama D.T., 1996.).

Острая послеоперационная параэндопротезная инфекция (I тип) возникает в течение первых 4-х недель после операции и, как правило, связана контаминацией

микроорганизмами из окружающей среды или операционного поля. (Tsukayama D.T., 1996.).

Поздняя хроническая инфекция (II тип) развивается в срок от 30 дней после первичной операции до года. В данном случае микроорганизм попадает в рану во время операции, однако вследствие его незначительного количества или низкой вирулентности симптомы осложнения возникают позже (Morrison B.F. et al., 2003).

III тип инфекции, или острая гематогенная инфекция, возникает спустя год и более после операции. В данном случае развитие осложнений связывают с эпизодом bacteriemia. Наиболее часто bacteriemia развивается на фоне инфекции верхних и нижних дыхательных путей, полости рта, мочевыводящего тракта или кожных покровов (Maderazo E., 1988). Однако иногда установить источник инфицирования невозможно. Поэтому известный ортопед В. Morrey (2003) предложил считать данное осложнение острым гематогенным в случае известного источника возбудителя или острым отсроченным, когда источник инфекции не известен.

IV тип инфекции D.T. Tsukayama (1996) назвал положительной интраоперационной культурой. Представленный тип инфекции подразумевает бессимптомную колонизацию поверхности эндопротеза, выявленную во время ревизионной операции. Для исключения контаминации автор рекомендует двукратные посевы. Методика лечения при данном типе инфекции не имеет однозначных решений и наиболее дискуссионна.

1.5. Диагностика

Диагностика инфекции после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава требует высокого уровня клинического мышления, подозрительности и профессионализма. (Материалы международной согласительной конференции..., 2014; Leone, S. et al., 2010; Levy, P.Y. et al., 2012). Анамнестические данные должны быть дополнены серологическими тестами, рентгенологической оценкой (обычной, а иногда и расширенной) и анализом синовиальной жидкости, то есть микробиологическим исследованием. Диагноз

должен быть подтвержден микробиологической и гистопатологической картиной и установлен в максимально короткие сроки, так как все показатели могут меняться в зависимости от течения хронического заболевания. (Athanasou N.A. et al., 1995; Bauer T.W. et al., 2006; Esteban J. et al., 2012)

Тщательное изучение истории болезни должно выявлять любые факторы риска для инфекции, в том числе пациентов с ослабленным иммунитетом, ранее перенесенные операции или наличие инфекции в анамнезе.

Любые нестандартные реакции или нарушения в период восстановления после артропластики, в том числе стойкие эпизоды послеоперационных болей, являются причинами опасений в отношении инфицирования. Наличие лихорадки может напрямую указывать на наличие инфекции, тем не менее, этот вывод не всегда однозначный. Необходима оценка амплитуды движений бедра, а также наличие боли при пассивных движениях, боли в состоянии покоя. (Love C. et al., 2004; Matthews P.C. et al., 2009; Osmon D.R. et al., 2013)

Кроме того, требуется тщательное исследование нервно-сосудистой системы, а также исследование кожи и слизистых на предмет воспалительных заболеваний.

Непосредственно операционная рана должна быть тщательно изучена для выявления признаков воспаления – гиперемии, отека, свища. Применение эмпирических антибиотиков для заживления свища следует избегать, поскольку они лишь затрудняют окончательный диагноз и соответственно лечение. (Temmerman O.P. et al., 2005; Bauer T.W. et al., 2006).

1.5.1. Лучевые методы исследования

Обзорные рентгенограммы должны быть оценены и проведено их сравнение с результатами предшествующих исследований на предмет наличия быстрого или прогрессивного остеолиза, эндостальной реакции и остеопении. Эти данные, однако, могут иметь другие причины. Обзорные рентгенограммы могут быть полезными, если встречается любой из этих выводов, но необходимо

понимать, что отсутствие рентгенологических изменений не исключает наличие инфекции.

Признаками, которые указывают на инфекцию, является широкая полоса просветления на границе цемент-кость (в случае цементной фиксации эндопротеза) или между металлическим эндопротезом и костью (при бесцементной фиксации) в связи с разрушением костной ткани (Miller T.T., 2006; Ostlere S., 2011). Тем не менее, эти показатели не позволяют отличить септический и асептический остеолит. В данной ситуации необходимы предшествующие рентгенограммы, так как быстрое появление остеолита характерно, как правило, для развития инфекции (Pfahler M., 1998; Temmerman O.P.P., 2005; Miller T.T., 2006; Al-Hadithy N. et al., 2011; Ostlere S., 2011). Кроме того, для инфекционной природы остеолита характерна более значительная деструкция костной ткани (Tigges S., 1994).

Стандартная рентгенография тазобедренного сустава в двух проекциях должна быть выполнена у всех пациентов с подозрением на имплант-ассоциированную инфекцию, несмотря на низкую чувствительность и специфичность данного метода, хотя может исключить причины существования хронической боли (Gemmell F. et al., 2012; Osmon D.R. et al., 2013). Тем не менее, существуют случаи субклинической инфекции, которые также приводят к медленному развитию остеолита. Наличие нестабильности и остеолита также может быть подтверждено с помощью артрографии. Например, для исключения септического или асептического расшатывания вводится контрастное вещество в сустав между металлом и костью или цементом. Этот метод достаточно важен в практическом плане, так как в дальнейшем полученная жидкость может быть отправлена на микробиологическое исследование (Taljanovic M.S. et al., 2003; Tigges S., 1995).

Компьютерная томография (КТ) также может помочь в дифференциальной диагностике септической и асептической нестабильности. Визуализация периостальной реакции и накопление мягкотканного компонента рядом с зоной

остеолиза, как правило, достоверно свидетельствует об инфекционной природе осложнений (Cyteval C., et al., 2002; Kitamura N., et al., 2005; Sofka C.M., 2007).

Другим методом диагностики параэндопротезной инфекции является ультразвуковое исследование, которое может быть использовано для определения мягких тканей в зоне остеолиза и значительного выпота или гематомы в области сустава (Sofka C.M., 2007).

Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики инфекции достаточно спорна, так как в ходе исследования появление многочисленных артефактов от имплантата искажают реальную картину и не позволяют поставить правильный диагноз. Однако в последнее время разработаны программы по снижению помех от эндопротезов, что улучшает качество диагностики (White L.M. et al., 2000; Cahir J.G. et al., 2007; Toms A.P., 2008; Hayter C.L. et al., 2011).

1.5.2. Возможности ядерной медицины

К дополнительным методам диагностики параэндопротезной инфекции относятся возможности ядерной медицины, в частности трехфазная сцинтиграфия (Reing C.M. et al. 1979; Levitsky K.A. et al., 1991; Reinartz P. et al., 2005). Трехфазная сцинтиграфия костей с применением технеция-99 обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Областями высокого поглощения могут быть представлены нормальный рост костной ткани вокруг эндопротеза и асептическое или септическое расшатывание. Использование радиоактивного галлия увеличивает точность диагностики до 70%.

Одним из самых современных способов диагностики инфекции считается позитронно-эмиссионная томография с использованием флуорезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ), которая, однако, также показывает спорные и дискуссионные результаты с точностью от 43 до 92% и поэтому не считается надежным и достоверным методом (Demirkol M.O. et al., 1997; Zhuang H. et al., 2001; Chacko T.K. et al., 2002; Love C., 2004; Stumpe K.D.M. et al., 2004; Reinartz P. et al., 2005).

Сцинтиграфия с использованием меченых лейкоцитов показывает отличные результаты с точностью, превышающей 90%, и считается наиболее удачным сцинтиграфическим методом для диагностики, однако очень редко применяется в связи с высокой стоимостью и необходимостью применения специального оборудования.

1.5.3. Молекулярные методы диагностики

Использование молекулярных методов для диагностики параэндопротезной инфекции является предметом многих исследований. К ним относятся полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая в ряде случаев позволяет установить окончательный диагноз инфекции, хотя отмечены и ложноположительные результаты (Esteben J. et al., 2012). Определяется наличие 16SpРНК в тканях, окружающих сустав. ПЦР показывает высокие результаты чувствительности до 94% и специфичности – до 100%. Кроме того, наличие только одного положительного результата обеспечивает прогностическую ценность до 91,7% (Пхакадзе Т.Я. с соавт. 2013; Marin M. et al., 2012).

Как отмечает Y. Miyamae (2012), ПЦР-диагностика в реальном времени показывает хорошую корреляцию с тяжестью инфекции.

Многие западные исследователи полагают, что молекулярные методы диагностики параэндопротезной инфекции не должны быть первостепенными и не должны вытеснять общепринятые рутинные способы (Esteben J. et al., 2012; Zimmerli W., 2012).

Молекулярная диагностика приходит на помощь, когда обычные методы остаются малоинформативными, или когда необходимо выявить антибиотикорезистентные штаммы, инфекции, вызванные *Mycobacterium Spp.*, а также определить микроорганизмы в присутствии антибиотикотерапии (Levy P.Y. et al., 2012).

1.5.4. С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов

Повышенные значения С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при первичном скрининге – очень важные показатели активности инфекционного процесса, однако в некоторых наблюдениях инфекция была выявлена и при нормальных показателях (Schinsky M.F. et al., 2008).

Повышенная СОЭ (> 30 мм/ч) имеет чувствительность 97%, специфичность – 39%, положительную прогностическую ценность – 42%, и отрицательную прогностическую ценность – 96%.

При определении значений СРБ более 10 мг/л чувствительность составляет 94%, специфичность – 71%, положительная прогностическая значимость – 59% и отрицательная прогностическая ценность – 96%. (Schinsky M.F. et al., 2008)

Эти значения согласуются с выводами M.J. Spanghel с соавторами (1999), которые определили, что в случае повышения СОЭ и СРБ выше представленных пороговых значений вероятность инфекции составляет более 83%.

При повышении значений СОЭ и СРБ, а также на основании клинических признаков инфекции обязательным является микробиологическое исследование синовиальной жидкости (Barrack R.L. et al., 1993; Lachiewicz P.F. et al., 1996; Birmingham P. et al., 2003), что может значительно повысить точность диагностики (Schinsky M.F. et al., 2008).

1.5.5. Микробиологическое исследование

Артроцентез (пункция сустава с анализом синовиальной жидкости) необходимо выполнять у большинства пациентов с подозрением на параэндопротезную инфекцию, особенно в случае стабильности имплантата (Osmon D.R. et al., 2013).

Анализ синовиальной жидкости включает определение общего количества клеток, дифференцирование лейкоцитов и микробов на аэробные и анаэробные культуры (Atkins B.L. et al., 1998; Della Valle C.J. et al., 1999; Osmon D.R., 2013).

Окончательный диагноз устанавливается при получении микроорганизма из полости сустава, хирургической раны или непосредственно в ходе процедуры хирургической обработки (Atkins B.L. et al., 1998; Zimmerli W., 2006; Del Pozo J.L.

et al., 2009). И хотя математические модели, разработанные в ходе проспективного исследования, показали, что для подтверждения наличия инфекции необходимо трехкратное определение культур с тем же микроорганизмом (Atkins B.L. et al., 1998), на практике достаточно одного или двух посевов с учетом клинической картины (Osmon D.R., 2013).

Удаленные имплантаты могут быть подвергнуты обработке ультразвуком для определения изолированных колоний бактерий, находящихся в биопленке (Del Pozo J.L. et al., 2009). Представленная методика является более чувствительной, чем посевы культур с тканей, окружающих эндопротез, даже в том случае, когда пациент применял антибиотики в течение 14 дней до операции (Trampuz A. et al., 2007).

Рост бактерий на твердой среде, как правило, считается достаточным для диагностики инфекции (Bauer T.W. et al., 2006), хотя врач должен знать, что культуры (даже на твердых средах) могут быть ложно-положительными, и причиной роста являются альтернативные факторы, к которым относятся износ полиэтилена или металлоз. Таким образом, необходимо проведение несколько тестов.

Однако на практике при анализе предоперационной или интраоперационной культуры микроорганизмы выявляются не всегда даже у пациентов с высокой доказанной вероятностью инфекции, что делает диагностику параэндопротезной инфекции еще более сложной (Atkins B.L. et al., 1998; Spangehl M.J. et al., 1999).

Отрицательные результаты микробиологических исследований при наличии признаков инфекции, по данным разных авторов, могут выявляться в пределах от 0 до 25% (Choi H.R., 2011; Berbari E.F., 2007; Marculescu C.E., 2006; Masri B.A. et al., 2007; Ure K.J. et al., 1998).

G. Meermans соавторами (2010) сообщили о 17% случаев отрицательных посевов при предоперационном обследовании, 21% – при предоперационной биопсии, и 8,3% – во время операции.

Невыявление культур микроорганизмов при очевидной вероятности инфекционного осложнения представляет большие сложности и иногда ставит в тупик молодых ортопедов, так как не позволяет поставить правильный диагноз, что вынуждает либо выписывать больного из стационара, либо назначать несколько рядов антибиотиков.

1.5.6. Гистологические исследования

Во многих исследованиях изучается роль гистологического анализа околопротезных тканей в диагностике параэндопротезной инфекции (Mirra J.M. et al., 1982; Fehring T.K. et al., 1994; Athanasou N.A. et al., 1995; Lonner J.H. et al., 1996; Banit D.M. et al., 2002). В этих исследованиях была предпринята попытка соотнести замороженные срезы с момента ревизионной хирургии с диагнозом инфекции, хотя результаты не позволили однозначно диагностировать инфекцию.

Таким образом, любой тест имеет свою определенную чувствительность и специфичность, что не всегда дает возможность однозначно предсказать или исключить наличие имплант-ассоциированной инфекции, даже те лабораторные и микробиологические методы, которые являются «золотым стандартом» в выявлении инфекции.

1.6. Лечение параэндопротезной инфекции

После подтверждения наличия инфекции необходимо установить время ее манифестации и продолжительность существования в организме пациента для определения тактики лечения.

Инфекции, которые остро развиваются и рано диагностируются при оперативном лечении имеют более благоприятные результаты с сохранением компонентов, хотя ряд исследователей настаивает на учете вида микроорганизма, выделенного при микробиологическом исследовании, так как пленкообразующие штаммы сложнее поддаются лечению и в таком случае целесообразность сохранения эндопротеза дискуссионна.

В ряде стран парапротезная инфекция, которая существует у пациента в течение длительного времени, лечится санацией с удалением имплантата. Существуют варианты только консервативного лечения инфекции в случае невозможности выполнения операции, однако, они имеют достаточно низкую эффективность, или при выявлении высокочувствительного к антибиотикам микроорганизма и отсутствии выраженной клинической картины –тогда можно надеяться на успех.

Как известно, длительное лечение антибиотиками, кроме развития дисбактериоза и других осложнений у самого пациента, может привести к резистентности микроорганизмов.

Однако по данным A.D. Hanssen (2004), после проведения консервативной терапии параэндопротезной инфекции только у 31% пациентов в конечном итоге удалось сохранить эндопротез. Более того, большинство пациентов подверглись в дальнейшем значительному числу хирургических вмешательств ввиду «озлокачествления» инфекции.

1.6.1. Ирригация и дебридмент

Данный вариант хирургического лечения параэндопротезной инфекции относится к наиболее щадящим методикам, как для больного, так и для хирурга.

Существуют артроскопические методы saniрующих операций с установкой промывных дренажных систем, однако они не приносят значительных результатов. Оптимальным вариантом является открытая санация с удалением всех модульных компонентов эндопротеза. В ходе санации удаляются все потенциально нежизнеспособные и уже некротизированные ткани. Как правило, выполняется обработка тканей антисептиком или раствором, пропитанным антибиотиками. В дальнейшем в ходе санации оценивается стабильность компонентов и наличие гнойных затеков и костных дефектов. Итогом санации является установка нескольких аспирирующих систем.

В послеоперационном периоде назначается несколько курсов антибиотикотерапии. Однако длительность и тип препаратов в различных исследованиях варьирует. Наиболее распространенной схемой является четырехнедельный курс парентеральных антибиотиков, однако некоторые исследователи рекомендуют продолжительность 6 и более недель (Hanssen A.D. et al., 1999).

По данным разных авторов, эффективность saniрующих операций с сохранением эндопротеза колеблется в пределах от 14% до 71% (Crockarell J.R. et al., 1998).

С.М. Brandt с соавторами (1997) выяснили, что в случае гематогенного пути распространения инфекции и наличия симптомов острой инфекции в течение первых 48 часов эффективность санации составила 56%, а у пациентов с более длительным периодом персистирования инфекции – в пределах 14%.

Большинство авторов сходятся во мнении, что положительные результаты saniрующих операций достигаются только при условии выполнения их в течение первых 6 недель после первичной операции (Tsukayama D.T. et al., 1996) и в случае стабильности эндопротеза (Burger R.R. et al. 1991; Hartman M.B. et al., 1991; Mont M.A. et al., 1997; Crockarell J.R. et al., 1998; Meehan A.M. et al., 2003).

В случае существования инфекционного процесса более 6 недель рекомендуется сочетание санации с удалением эндопротеза, хотя временной интервал однозначно не определен (Marculescu C.E., 2003).

Однако в нескольких работах встречаются указания на значительные успехи saniрующих операций на более поздних сроках после первичной операции (Meehan A.M. et al., 2003; Aboltins C.A. et al., 2007).

С другой стороны, многие исследователи изначально даже не рассматривают такой вариант лечения параэндопротезной инфекции, как санация с сохранением имплантата (Brandt C.M. et al., 1997; Crockarell J.R. et al., 1998). Ряд авторов отмечают также негативное воздействие MRSA-штаммов на развитие инфекции и нецелесообразность сохранения эндопротеза (Meehan A.M. et al., 2003; Barberan J. et al., 2006).

1.6.2. Одноэтапный метод лечения параэндопротезной инфекции

Одноэтапный метод лечения заключается в санации и одновременной замене эндопротеза на новый.

В 1970 году Н.W. Buchholz предложил новый метод лечения параэндопротезной инфекции: одноэтапную процедуру замены эндопротеза с использованием нагруженного антибиотиками полиметилметакрилатного костного цемента. В 1981 году он опубликовал свои данные о результатах первичного реэндопротезирования на примере 583 пациентов с данным видом патологии. Уровень благоприятных исходов после выполнения этой процедуры составил 77% (Buchholz H.W. et al., 1981.). Однако другие исследователи высказываются за более осторожное применение этого метода лечения, приводя данные о рецидиве инфекционного процесса в 42% случаев (Hanssen A.D. et al., 2002). Некоторое время назад данный способ был популярен в европейских странах, так как не инвалидизировал больного в значительной степени (Nasser S. et al., 1989).

Пациенты для выбора одномоментной ревизии должны быть достаточно здоровыми, а выявленный микроорганизм – высокочувствительным к антибиотикам, как правило, грамположительной культуры (Ure K.J. et al., 1998; Callaghan J.J. et al., 1999). Хотя некоторые ортопеды опровергают эти показания (Raut V.V. et al., 1994; Raut V.V., 1995) и руководствуются в большинстве случаев выбором метода, приносящего максимальный результат.

Методика одномоментной замены эндопротеза требует тщательной обработки параартикулярных тканей с хорошим доступом ко всем костным структурам. Некоторые ортопеды считают, что использование цемента с антибиотиком во время повторной имплантации является одним из важнейших факторов успешного исхода. Дополняет успех 6-недельный курс парентеральных антибиотиков.

Однако отмечено, что наиболее теоретически грамотные пациенты отказываются от одноэтапной замены эндопротеза в пользу двухэтапной операции с предварительной установкой спейсера (Elson R.A. et al., 1993).

В литературе практически отсутствуют данные о результатах одномоментной замены эндопротеза с последующей бесцементной фиксацией имплантата.

1.6.3. Двухэтапная методика лечения параэндопротезной инфекции

Двухэтапный метод лечения параэндопротезной инфекции заключается в санации с удалением эндопротеза, установке спейсера с последующей установкой эндопротеза в условиях «чистой» операционной через 2–3 месяца

Двухэтапная ревизия в настоящее время является «золотым стандартом» лечения параэндопротезной инфекции в Северной Америке, однако отсутствуют однозначные показания и противопоказания к выполнению данных вмешательств (Younger A.S. et al., 1997; Fehring T.K. et al., 1999; Haddad F.S. et al., 2000; Toms A.D. et al., 2006).

Во время первого этапа двухэтапной ревизии производят удаление всех компонентов эндопротеза, в том числе остатков костного цемента, и выполняется тщательная хирургическая обработка раны (Paprosky W.G. et al., 2001; Lieberman JR, 1994; McDonald DJ, 1989). Иногда осуществляют расширенную остеотомию вертела с одновременной его рефиксацией, чтобы облегчить удаление имплантата и хирургическую обработку канала и самой раны. Используя этот подход, некоторые ортопеды отмечают высокую эффективность купирования инфекции, а также сращение большого вертела еще до наступления второго этапа (Levine B.R. et al., 2009).

После удаления эндопротеза и дебридмента тканей выполняют установку блоковидного или артикулирующего спейсера, импрегнированного антибиотиком. Применяется, как правило, 4 г антибиотика на 40 г костного цемента, хотя другие авторы описывают значительно большие концентрации антибиотика без осложнений со стороны других систем больного. (McDonald DJ,

1989; Parvizi, J. et al., 2003; Parvizi J. et al., 2009). Скорость элюции антибиотика из костного цемента является специфической для различных вариантов костного цемента. Некоторые ортопеды описывают использование комбинации антибиотиков для улучшения результата. (Wei W. et al., 2007; Winkler H. et al., 2008)

Наиболее часто применяют сочетание ванкомицина и аминогликозидов как наиболее термостойких и легко доступных препаратов широкого спектра действия. Применение комбинации антибиотиков синергирует эффект элюации. (Weigel, L.M. et al., 2007). После установки спейсера пациент, как правило, получает 6-недельный курс парентеральной антибиотикотерапии. В течение этого времени еженедельно контролируется СОЭ и СРБ. Продолжительность курсов лечения антибиотиками, как и в случае saniрующих операций с сохранением эндопротеза, является спорным вопросом, так как варьируют сроки второго этапа ревизии (Springer B.D., 2004).

Перед наступлением второго этапа также выполняют тщательное обследование пациента: контроль СОЭ и СРБ, микробиологическое исследование сустава. Любой выявленный признак инфекции приводит к повторной установке спейсера с еще более тщательной обработкой параартикулярных тканей. В итоге многочисленные в ряде случаев замены спейсеров и выполнение дебрідмента приводят к значительным дефектам костной ткани и снижают срок службы полноценного эндопротеза. (Parvizi J. et al., 2009; Lichstein P. et al., 2014).

S. Shukla с соавторами (2010) отмечают, что показатели СОЭ и СРБ даже при прекращении лечения антибиотиками и условного купирования инфекции не всегда возвращаются к норме. В их исследовании более двух третей пациентов имели показатели СОЭ более 30 мм/ч и СРБ более 10 мг/л. Для подтверждения инфекции в данном случае необходимо, чтобы при микробиологическом исследовании синовиальной жидкости количество лейкоцитов не превышало 3528 л/мкл, а также отсутствовали микроорганизмы.

Интересные данные получены в некоторых других исследованиях. Их авторы утверждают, что отсутствует целесообразность применения антибиотика

для цементной фиксации бедренного компонента уже на заключительном этапе двухэтапной ревизии. В одном из таких исследований показано, что при применении цементного эндопротеза с антибиотиком эффективность санации составила 92%, а в группе без антибиотиков – 84% (статистически незначимая разница). Кроме того, нет различий в группах с эндопротезами цементной или бесцементной фиксации (Nestor B.J. et al., 1994).

Однако ряд авторов отмечают 80% эффективность ревизии с установкой цементных эндопротезов вследствие механической недостаточности и постепенного ослабления цементных компонентов ввиду плохого качества костной ткани (Retpen J.B. et al., 1992; Iorio R. et al., 1995). Поэтому имплантация с пресс-фит установкой компонентов остается более привлекательной для большинства ортопедов (Evans R.P. et al., 2004; Hsieh P.H. et al., 2005; Kraay M.J. et al., 2005).

F.S. Haddad с соавторами (2000) сообщили о частоте рецидивов в 8% при бесцементной фиксацией компонентов. Другая серия экспериментов, напротив, показала необходимость цементной фиксации компонентов с добавлением антибиотика, так как в этом случае возможно эффективное уничтожение инфекции (Phillips J.E. et al., 2006; Pieringer H. et al., 2003).

В последнее время активно ведутся дискуссии о показаниях к использованию того или иного спейсера, так как применение блоковидного спейсера значительно инвалидизирует больного и увеличивает время нетрудоспособности, что иногда заставляет пациента вообще отказаться от двухэтапной схемы лечения параэндопротезной инфекции. С другой стороны, артикулирующий спейсер практически полностью сохраняет функцию сустава и менее тяжело переносится пациентом. Однако существуют исследования, показывающие, что доза содержащего цемента с антибиотиком, иногда бывает недостаточна для нормального антимикробного лечения пораженных тканей (Evans R.P. et al., 2004; Masri B.A. et al., 2007).

На проведенном в Филадельфии в 2013 году Международной согласительной конференции по параэндопротезной инфекции однозначно

определили, что хорошо функционирующий артикулирующий спейсер обеспечивает лучшую функцию для пациента в период между этапами при двухэтапном эндопротезировании тазобедренного сустава. Кроме того, артикулирующий спейсер наиболее предпочтителен для пациентов, которым спейсер устанавливается на период более трех месяцев, и частота рецидивов инфекции после первого этапа двухэтапной методики лечения не зависит от типа спейсера (Younger A.S. et al., 1997; Haddad F.S. et al., 2000; Toulson C. et al., 2003; Durbhakula S.M. et al., 2004; Hsieh P.H. et al., 2004; Jahoda D. et al., 2004; D'Angelo F. et al., 2005, 2011; Hofmann A.A. et al., 2005; Morshed S. et al., 2005; Masri B.A. et al., 2007; Wei W. et al., 2007; Diwanji S.R. et al., 2008; Fink B. et al., 2009; McKenna P.B. et al., 2009; Romano C.L. et al., 2010, 2012; Fei J. et al., 2011; Fleck E.E. et al., 2011; Kamath A.F. et al., 2011; Wang L. et al., 2011; Zou Y.G. et al., 2011; Neumann D.R. et al., 2012).

1.6.4. Другие хирургические методы лечения параэндопротезной инфекции

Однако, не всегда возможно сохранить имплантат или провести этапное реэндопротезирование. В таких случаях хирурги прибегают к хирургическим процедурам другого типа.

Абсолютными показаниями к удалению эндопротеза являются: сепсис, многократные безуспешные попытки сохранения эндопротеза оперативным путем, включая варианты одно- и двухэтапного эндопротезирования, невозможность последующего проведения операции реэндопротезирования у лиц с тяжелой сопутствующей патологией или полиаллергией к антимикробным препаратам, нестабильность компонентов эндопротеза и категорический отказ больного от реэндопротезирования (Durbhakula S.M. et al., 2004; Diwanji S.R. et al., 2008).

При возникновении абсолютных показаний к удалению эндопротеза и невозможности по тем или иным причинам выполнить реэндопротезирование на заключительном этапе хирургического вмешательства, направленного на санацию

инфекционного очага, методом выбора наряду с резекционной артропластикой является выполнение операций, направленных на сохранение опороспособности нижней конечности: формированием опоры проксимального конца бедренной кости на большой вертел после его косой или поперечной остеотомии и последующей медиализации; формирование опоры проксимального конца бедренной кости на фрагмент крыла подвздошной кости взятого на питающей мышечной ножке или на деминерализованный костный трансплантат) (Тихилов Р.М. с соавт. 2005).

Экзартикуляция тазобедренного сустава может потребоваться при наличии хронической рецидивирующей инфекции, представляющей непосредственную угрозу для жизни пациента, а также при серьезной утрате функции конечности.

В случаях хронической рецидивирующей инфекции, сохраняющейся после удаления тотального эндопротеза у пациентов со значительными остаточными костно-мягкотканными полостями, возникает необходимость в пластике несвободным островковым мышечным лоскутом (Тихилов Р.М., Шаповалов В.М., 2008).

1.7. Рецидив инфекции

Поскольку большинство пациентов, перенесших операцию эндопротезирования, с возрастом становятся более тучными и имеет несколько сопутствующих заболеваний, в этой группе возрастает частота развития перипротезной инфекции (Cram P. et al., 2011; Kurtz S.M. et al., 2008).

Хотя предприняты усилия по улучшению профилактики, диагностики и управления параэндопротезной инфекцией, она продолжает оставаться серьезной проблемой.

В настоящее время двухэтапная замена сустава считается «золотым стандартом» лечения с вероятностью успеха от 66% до 91% (Goldman R.T. et al., 2012; Mittal Y. et al., 2007; Mortazavi S.J. et al., 2011; Sherrell J.C. et al., 2011).

Неэффективность лечения при рецидиве параэндопротезной инфекции может быть связана с постоянной инфекцией, живущей в том же организме или реинфекцией в новый организм.

По данным R.A. Deo с соавторами, из 448 пациентов, перенесших двухэтапную замену эндопротеза с 1999 по 2011 г., рецидив инфекции выявлен в 29% случаев. Авторы собрали демографические переменные, состояние здоровья (индексы коморбидности в модификации Дейо, индекс Charlson), хирургические параметры, сроки операции. При микробиологическом исследовании были выявлены грамотрицательные бактерии их ассоциации. Результаты исследования показали, что пациенты с более низким индексом коморбидности имели повышенный риск развития инфекции. Чаще выявлялись стафилококки и MRSA (Gristina A.G. et al., 1985; Tunney M.M. et al., 1998; Trampuz A. et al., 2007; Teeny S.M., 2010).

До настоящего времени нет однозначного мнения о том, являются ли рецидивы причиной неполного уничтожения микроорганизмов, или это новые колонизации, или пациент имеет предрасположенность к рецидиву ввиду сопутствующих заболеваний. Кроме того, существуют так называемые «стойкие инфекции», обусловленные высокорезистентными микроорганизмами, лечение которых крайне затруднено (Fehring T.K., 1994; Feldman D.S. et al., 1995; Haddad F.S., 2000; Pandey R. et al., 2000; Kraay M.J. et al., 2005; Parvizi J. et al., 2009; Athanasou N.A. et al., 2010).

Возможно, в некоторых случаях некоторые из микроорганизмов просто не были культивированы в момент первоначального исследования, и специфическое лечение против них не проводилось.

Существующая литература ограничена небольшой серией отчетов о повторном микробном заражении («новой» инфекции). Результаты ряда исследований показали, что большинство рецидивирующих инфекций, особенно при первичном выявлении MRSA, были вновь инфицированы этим же организмом в 66% случаев (Kraay M.J. et al., 2005; Sendi P. et al., 2006; Parvizi J. et al., 2009; Leung F. et al., 2011).

В настоящее время наиболее частыми микробными агентами, вызывающими рецидив инфекции, являются *Staphylococcus* и его MRSA штаммы. Некоторые авторы сообщают, что существуют значительные трудности в полном уничтожении данного микроорганизма ввиду его специфических молекулярных особенностей. Причем, почти у половины пациентов, у которых не удалось полное избавление от MRSA штаммов, были диагностированы в дальнейшем хронические инфекции (Salgado C.D., 2007; Cordero-Ampuero J. et al. 2010).

Сопутствующие заболевания также могут вызвать рецидив инфекции, что необходимо учитывать при подготовке к операции (Lieberman J.R. et al., 1994; Masri B.A. et al., 2007; McDonald D.J. et al., 1989). Другие исследователи отмечают значительную роль в рецидиве инфекции грамотрицательных микроорганизмов (Sanzen L. et al., 1988; Garvin K.L. et al., 1994). Кроме того, в работах С.М. Brand и других исследователей отмечено, что более 13% из всех рецидивов обусловлено золотистым и эпидермальным стафилококками (Brandt C.M. et al., 1999; Salvati E.A. et al., 1982; Hope P.G. et al., 1989).

Как известно, с более широким применением антибиотиков растет и устойчивость бактерий, что усложняет лечение (Hanssen A.D. et al., 2002; Ip D. et al., 2005; Fulkerson E. et al., 2006) и может вызывать рецидивы в 30% случаев (Volin S.J. et al., 2004).

Анализ доступной литературы показал, что в настоящее время существует значительное количество хирургических способов лечения пациентов с параэндопротезной инфекцией, имеющих разную эффективность. Однако до сих пор не предложено оптимального алгоритма выбора способа лечения пациента с параэндопротезной инфекцией в каждом конкретном случае, не определены основные факторы, влияющие на рецидив.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Структура и общая характеристика исследования

Основой исследования, выполненного в ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России стали результаты различных вариантов лечения инфекционных осложнений у пациентов, перенесших первичную или ревизионную операцию эндопротезирования тазобедренного сустава (по поводу асептической нестабильности).

Обследовано 305 больных с инфекционными осложнениями, первично прооперированных на тазобедренном суставе в период с 2007 по 2013 гг. Обследование проводилось до санации и в течение 12 мес. после операции по поводу глубокой инфекции области хирургического вмешательства. Возраст больных варьировал от 18 до 78 лет (в среднем $48 \pm 11,5$), мужчин- 165 (54%), женщин – 140 (46%).

Всем пациентам была выполнена saniрующая операция с сохранением эндопротеза или удаление эндопротеза с установкой различных вариантов спейсеров (блоковидных, артикулирующих). (таб 1 и 2). Глубокая инфекция у анализируемых пациентов возникла в разные сроки после первичной или ревизионной артропластики тазобедренного сустава.

Таблица 1

Распределение больных с инфекционными осложнениями в зависимости от типа предшествующих операций

Вид артропластики	Количество больных	
	абс.	%
Первичное эндопротезирование	233	76%
Ревизионное эндопротезирование по поводу асептической нестабильности	72	24%
Всего	305	100

Таблица 2

Распределение больных с инфекционными осложнениями в зависимости от типа
санирующих операций

Вид артропластики	Санирующая операция		Удаление эндопротеза с установкой блоковидного спейсера		Удаление эндопротеза с установкой артикулирующего спейсера	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первичное эндопротезирование	66	75%	72	70%	95	83,3%
Ревизионное эндопротезирование по поводу асептической нестабильности	22	25%	31	30%	19	16,7%
Всего	88	100%	103	100%	114	100%

2.2. Методика клинического обследования

Перед выполнением санирующих операций осуществляли общий осмотр больных, сбор анамнеза для выявления сопутствующих заболеваний и возможных этиологических факторов возникшего инфекционного осложнения, подробно анализировали течение послеоперационного периода первичной артропластики. В случае ревизионного эндопротезирования оценивалось обязательное наличие результатов микробиологических исследований, подтверждающих асептическую нестабильность импланта.

Оценивалось наличие ранее перенесенных операций области сустава (корректирующих остеотомий, различных вариантов остеосинтеза), а также инфекционные заболевания других органов или систем, состояние полости рта на предмет санации.

Местно оценивалось наличие признаков воспаления в области раны: гиперемия, отек, действующий свищ. Оценивалось общее состояние организма

пациента, наличие системных проявлений – лихорадка, слабость, болевой синдром. Выполнялись лабораторные исследования.

2.3. Методика лабораторных исследований

Всем больным до и после saniрующих операций выполнялись лабораторные анализы для определения активности воспалительного процесса опираясь на общемировой опыт диагностики данной категории больных.

Среди которых: определение СОЭ, СРБ, общий анализ крови с лейкоформулой, тест на прокальцитонин (при необходимости).

Количество лейкоцитов в общем анализе крови.

Повышение количества нейтрофилов при ручном подсчете отдельных видов лейкоцитов, особенно при выявлении сдвига лейкоцитарной формулы влево, свидетельствовало о наличии инфекционного процесса.

Важно подчеркнуть, что при длительном хроническом течении инфекции такая форма диагностики, как правило, малоинформативная

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

Определение СОЭ – это измерение реакции агглютинации красных кровяных клеток при стимулировании их белковыми реагентами в острой фазе. На подъем СОЭ могут влиять и другие инфекционные заболевания, ревматические болезни, недавно перенесенная хирургическая операция, онкологические заболевания.

Нормальный уровень СОЭ иногда может быть использован для доказательства отсутствия инфекции, однако, его повышение не является точным показателем наличия инфекции.

Анализ на определение СОЭ выполнялся до операции, в послеоперационном периоде в динамике и через 6, 12 мес. после вмешательства для наблюдения за активностью инфекционного процесса.

Если уровень СОЭ повышался через полгода после санации, то мы начинали обследование пациента на предмет рецидива инфекционного процесса, независимо от типа предшествующей операции.

С-реактивный белок (СРБ)

СРБ - это белок острой фазы и не является специфичным тестом для пациентов, которым выполнено эндопротезирование сустава. Как известно из литературы, уровень данного показателя повышается в сыворотке крови больных не только при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, но и при других заболеваниях, сопровождающихся острым воспалением, то есть не является специфическим показателем.

Однако, как показывает мировая практика, в качестве скринингового теста для пациента с развившейся параэндопротезной инфекцией, тест на определение С-реактивного белка является ценным инструментом, так как он технически не сложен и не требует больших финансовых вложений.

СРБ по сравнению с СОЭ считается более информативным диагностическим тестом у больных с болевым синдромом в области установленного эндопротеза или подозрением на хроническую парапротезную инфекцию.

Уровень С-реактивного белка, как правило, уменьшается вскоре после купирования инфекции. Напротив, повышенный уровень СОЭ может держаться в течение года и более после проведения операции, прежде чем вернуться к норме, в то время как уровень С-реактивного белка возвращается в нормальное состояние в течение 2-3-х недель после оперативного вмешательства.

Всем больным до санирующей операции и спустя 12 мес. после (в случае сохранения эндопротеза) выполняли рентгенографию таза и тазобедренного сустава в двух проекциях для определения стабильности импланта и признаков инфекции.

2.4. Методика рентгенологического и ультразвукового исследования

В современной ортопедии существует очень мало специфических рентгенологических признаков, по которым определяется инфекция, и ни один из них не является патогномоничным для параэндопротезной инфекции.

Существует два рентгенологических признака, которые позволяют предположить существование параэндопротезной инфекции, хотя и не дают возможность однозначно диагностировать ее наличие. Это периостальная реакция и остеолиз. (рис.1) Стремительное появление этих признаков после успешно проведенной артропластики, при отсутствии видимых для этого причин, должны усилить подозрения по поводу возможной параэндопротезной инфекции. В таких случаях мы проводили рентгенологический контроль в динамике, так как, только при сравнении с предыдущими рентгенограммами, можно судить о реальном положении вещей и налии инфекционного поражения.

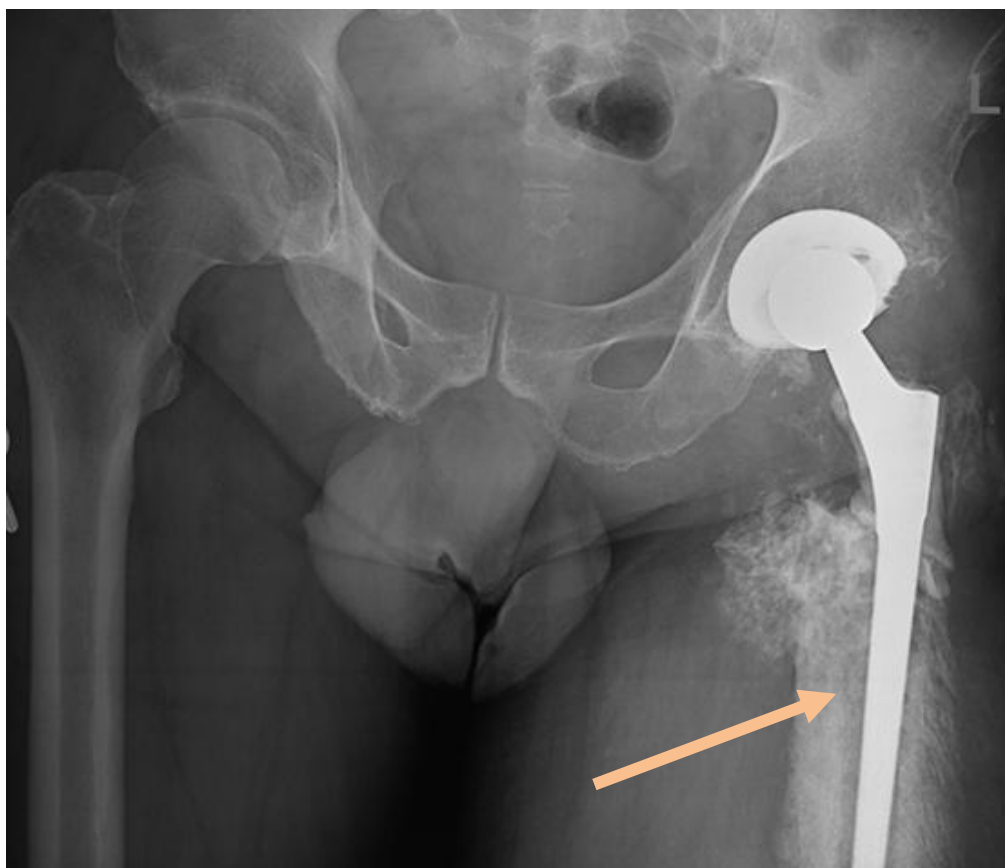


Рис.1 Периостальная реакция бедренного компонента

При свищевых формах инфекции во всех случаях мы выполняли рентгенфистулографию, позволяющую уточнить расположение свищей, локализацию гнойных затеков и их связь с очагами деструкции (рис.2)



Рис. 2 Фистулография области тазобедренного сустава

На основании контрастной рентгенофистулографии мы проводили дифференциальную диагностику поверхностной и глубокой форм параэндопротезной инфекции.

Кроме того, для оценки непосредственно стабильности компонентов эндопротеза в случае длительно-существующего инфекционного процесса применялись зоны De Lee (1976) и Gruen (1979). Так для определения стабильности ацетабулярного компонента эндопротеза, миграции имплантата по данным рентгенограмм тазобедренного сустава окружность вертлужного компонента разделялась на 3 зоны по J.S. De Lee (1976) и J. Charnley (1973) (рис.3). Мы проводили измерение положения ацетабулярного компонента по отношению к безымянной линии, определяли верхнюю часть запирающего

отверстия и его ориентацию по отношению к *linea bi-ischiatica*. Также определялись участки разрезания и просветления. При просветлении шириной более 1 мм, затрагивающее всю окружность ветлужного компонента, мы считали чашку нестабильной.

Для определения состояния костной ткани области вертлужной впадины, а также для подтверждения стабильности ацетабулярного компонента в 18 случаях мы выполняли компьютерную томографию.

Определение стабильности бедренного компонента оценивали по наличию просветлений в 7 зонах Gruen (1979), а также признаки возможного проседания ножки эндопротеза (рис. 3).

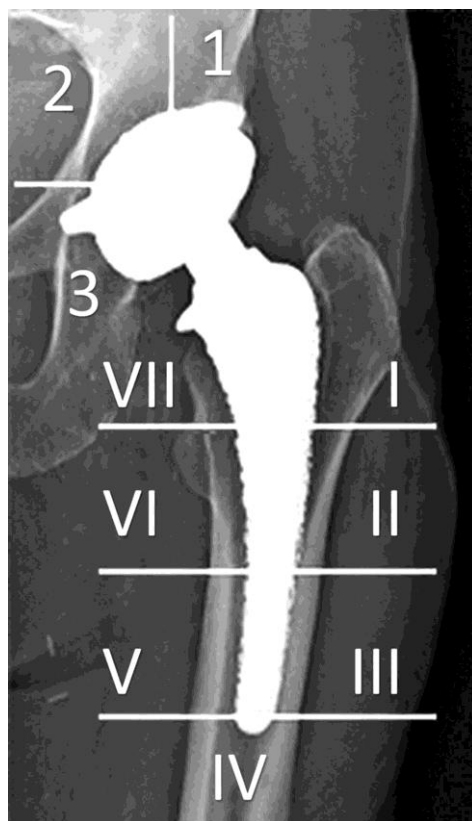


Рис. 3. Зоны De Lee, Charnley и зоны по Gruen
(Charnley J et al., 1973; DeLee, J.S. et al., 1976; Gruen, T.A. et al., 1979)

Ультразвуковая эхография (УЗИ)

С помощью ультразвуковой диагностики мы определяли месторасположение гематомы или абсцесса.

Данный вид диагностики применялся у 92% больных с признаками инфекционных осложнений.

Кроме того, в случае отсутствия содержимого пунктата, или при отрицательном микробиологическом исследовании, выполнялась пункция сустава под контролем УЗИ.

2.5. Методика микробиологических и гистологических исследований

Бактериологическое исследование проводилось всем анализируемым больным до назначения антибиотикотерапии, перед санирующей операцией, в ходе самой санации, а также в разные сроки после вмешательства, и включало в себя идентификацию возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам, а также количественные характеристики.

Изучению подлежало раневое отделяемое, полученное при артроцентезе, образцы тканей окружающих эндопротез, конструкции эндопротезов в ходе санирующих операций.

В 24 случаях при наличии признаков острого инфекционного процесса на высоте лихорадки до назначения системных антимикробных препаратов выполнялся посев крови на искусственные среды для получения положительной гемокультуры.

Как известно, основная трудность в интерпретации гемокультур — возможная контаминация микрофлорой кожи. Для предотвращения данной ситуации мы производили тщательную обработку кожи антисептиками и иногда выполняли многократные посевы крови. При анализе мы обращали внимание на наличие у больного сопутствующих заболеваний, в частности инфекционного эндокардита и кардиостимулятора.

Важным диагностическим приемом являлась микроскопия с окраской полученного материала по Грамму. Практически во всех случаях мы производили данное исследование. Кроме того, оно характеризуется низкой чувствительностью (около 19%), но достаточно высокой специфичностью (около 98%).

В ходе проведения санирующих операций выполнялось гистопатологическое исследование образцов тканей, окружающих эндопротез.

Во время хирургического дебридмента, удаления конструкций эндопротеза, мы забирали, как правило, 5 образцов тканей из наиболее пораженных участков, окружающих эндопротез. Материал исследовали на наличие аэробной и анаэробной культуры.

Необходимо отметить, что изучение меньшего количества образцов, уменьшало чувствительность диагностического теста.

В настоящее время не существует стандартного инкубационного периода для возбудителя в перипротезных тканях, однако считают, что увеличение продолжительности роста до 14 дней, повышает вероятность изоляции микроорганизмов (*Propionibacterium*).

Чувствительность гистопатологического метода можно увеличить путем предварительной (2 недельной) отмены антибиотиков накануне забора образцов тканей. Это время необходимо для восстановления микрофлоры в ране .

В ходе санирующих операций с удалением эндопротеза и установкой спейсера удаленные импланты мы подвергали ультразвуковой обработке для удаления микроорганизмов в их поверхности и затем проводили микробиологическое исследование.

После подтверждения наличия инфекционного осложнения на основании описанных выше методик у пациентов определялся тип параэндопротезной инфекции для возможного выбора дальнейшей тактики лечения.

В практической ортопедии в последнее время чаще всего применяют классификацию глубокой инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава по M.B. Coventry (1975) и R.H. Fitzgerald (1977). Основными критериями для классификации авторы выделяют время манифестации инфекции (временной интервал между операцией и первым проявлением инфекционного процесса) и предполагаемый способ инфицирования, что может определить тактику дальнейшего лечения. На основании данных критериев авторы предложили III клинических типа глубокой параэндопротезной инфекции, на основании которых

выделяют острую, отсроченную и хроническую. А в 1996 году известный ортопед D.T. Tsukayama дополнил эту классификацию IV типом инфекции, и назвал ее положительная интраоперационная культура. (таб 3)

Таблица 3.

Классификация параэндопротезной инфекции (Coventry-Fitzgerald-Tsukayama)

	Острая послеоперац ионная	Поздняя хроническ ая	Острая гематогенная	Положительная интраоперацион ная культура
Тип Инфекци и	I	II	III	IV
Время манифест ации инфекции	В течение 1 месяца	От 1 месяца до 12 мес.	Через год и более лет	Положительные посевы 2-5 интраоперацион ных образцов

(Fitzgerald R.H. et al., 1977; Tsukayama, D.T. et al., 1996)

В нашем исследовании большинство пациентов с манифестацией инфекции в течение первого месяца оперированы путем санирующей операции с сохранением эндопротеза. Более длительное существование инфекции как правило приводило к удалению эндопротеза. Пациенты с предполагаемым IV типом инфекции в исследование не включены.

Распределение больных по типу инфекции на основании классификации Coventry-Fitzgerald-Tsukayama представлено в таб.4.

Таблица.4

Распределение пациентов по типу диагностированной инфекции

Тип инфекции/тип ранее выполненной операции	I тип.	II тип	III тип
Перв. эндопрот.	77 (25%)	67 (22%)	89 (29,2%)
Рев. эндопрот.	25 (8,2%)	23 (7,5%)	24 (8,1%)

2.6. Техника saniрующих операций

Санация с сохранением эндопротеза

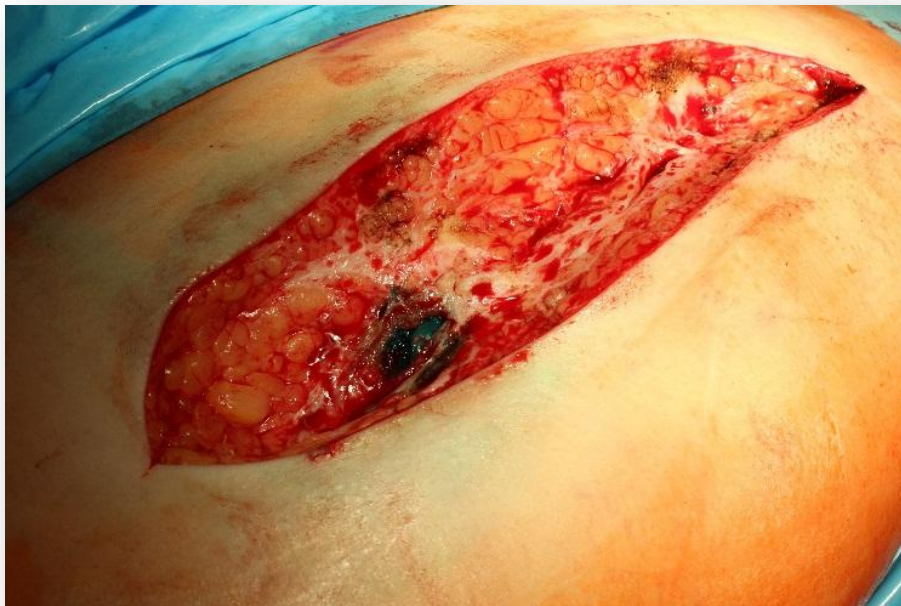
После введения в свищевой ход или дефект раствора бриллиантовой зелени с перекисью водорода для визуализации всей зоны поражения мы выполняли доступ с иссечением старого послеоперационного рубца.(рис. 4 а,б). В ходе операции фрагменты патологически измененных тканей, окружающих эндопротез (как правило, до пяти образцов) и содержимое полости сустава отправляли на микробиологическое исследование (рис.5 а,б). Патологически измененные ткани иссекали в пределах здоровых тканей. При появлении бриллиантового зеленого под широкой фасции бедра, выполняли полноценную ревизию сустава на всю глубину раны, в ходе которой после вывиха головки эндопротеза определяли стабильность бедренного компонента путем приложения компрессионных, тракционных и ротационных усилий на него с разных сторон. (рис. 6 а) Прочность фиксации вертлужного компонента определяли давлением на край металлического каркаса чашки протеза. (рис.6 б). При отсутствии подвижности чашки и выделения из-под нее жидкости (раствора красителя, гноя) вертлужный компонент протеза считали стабильным.

Следующим этапом выполняли непосредственно хирургическую обработку тканей по всей глубине, иссечение краев операционной раны с обработкой раны растворами антисептиков.

Ушивали рану узловыми швами. Дренирование раны выполняли путем активной аспирации и в соответствии с глубиной, локализацией и протяженностью инфекционного процесса, а также с учетом возможных путей распространения патологического содержимого. Свободные концы дренажей выводили через отдельные проколы мягких тканей и фиксировались на коже отдельными узловыми швами. На рану накладывали асептическую повязку с раствором антисептика.



а)

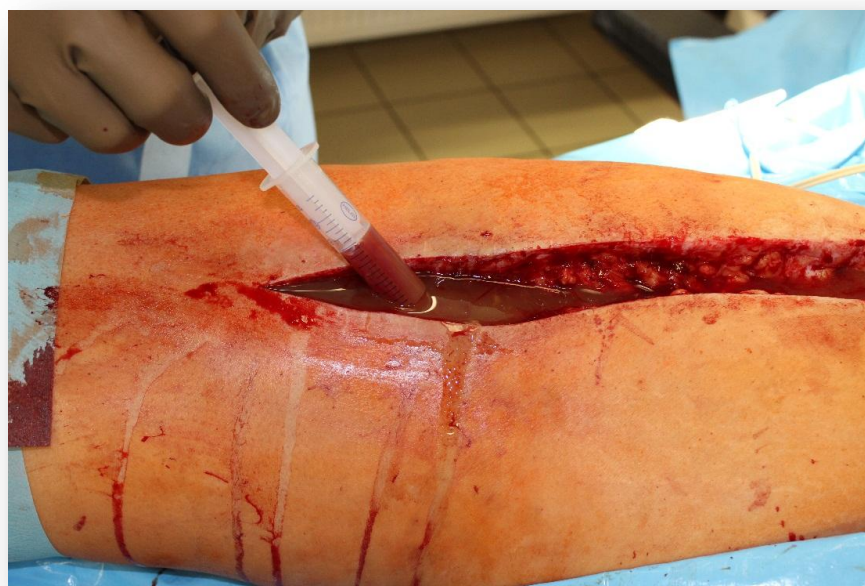


б)

Рис. 4. а) Выполнение хирургического доступа с иссечением старого операционного рубца и свищевых ходов; б) внешний вид операционной раны после иссечения рубца.

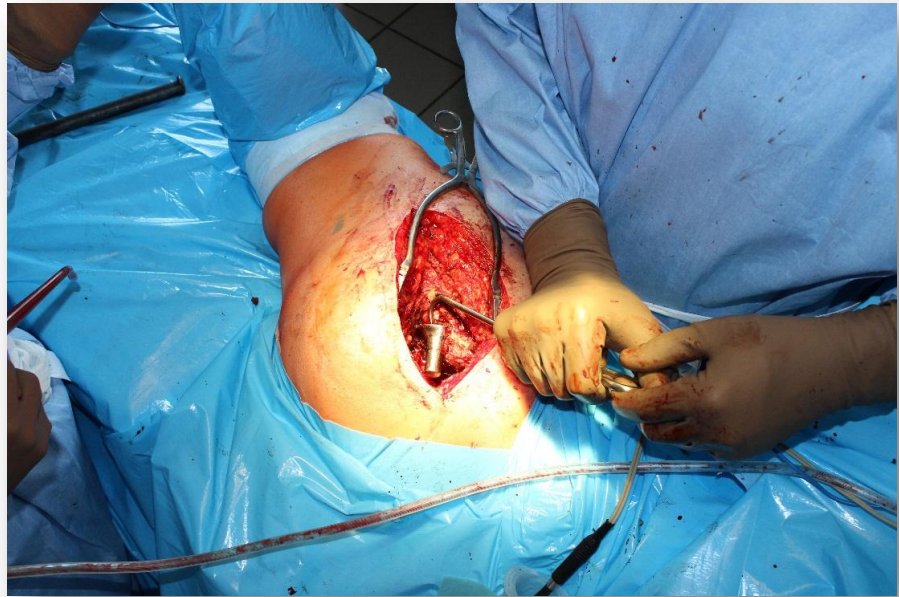


а)

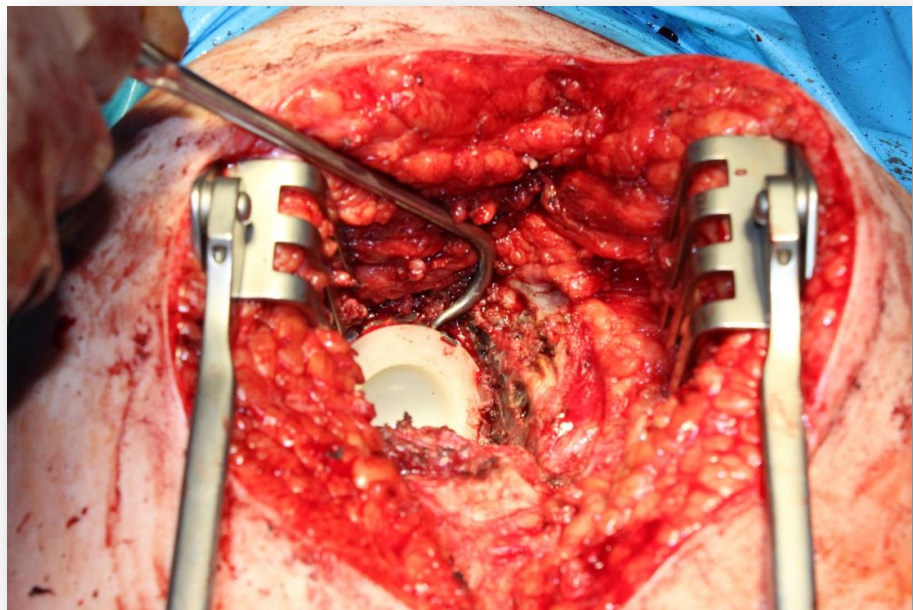


б)

Рис. 5. Взятие материала для микробиологического исследования:
а) пробирки с тканевыми биоптатами в питательной среде б) сбор жидкости
из полости сустава



а)



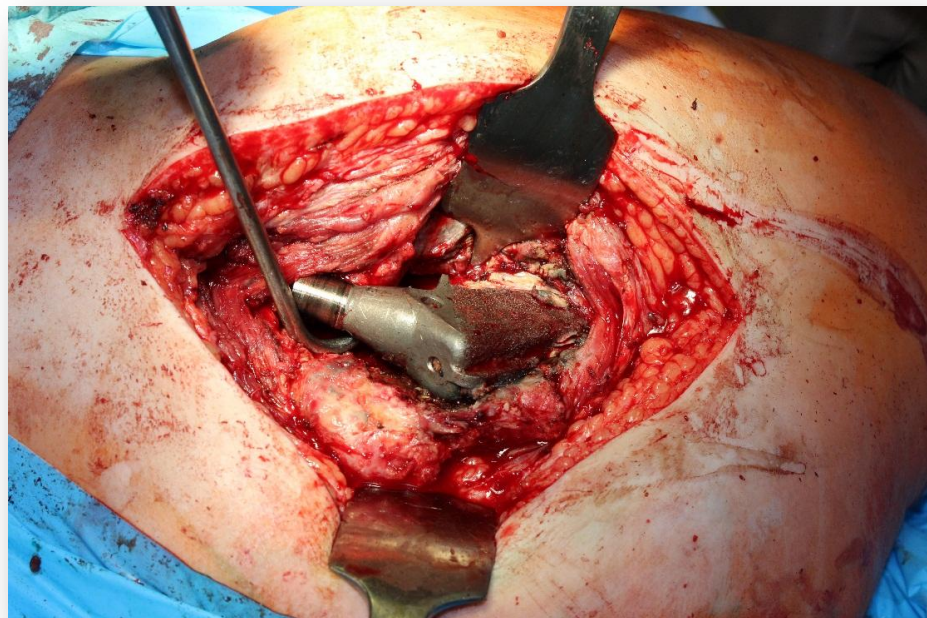
б)

Рис. 6 (а,б). Определение стабильности компонентов эндопротеза:
а) бедренного; б) вертлужного

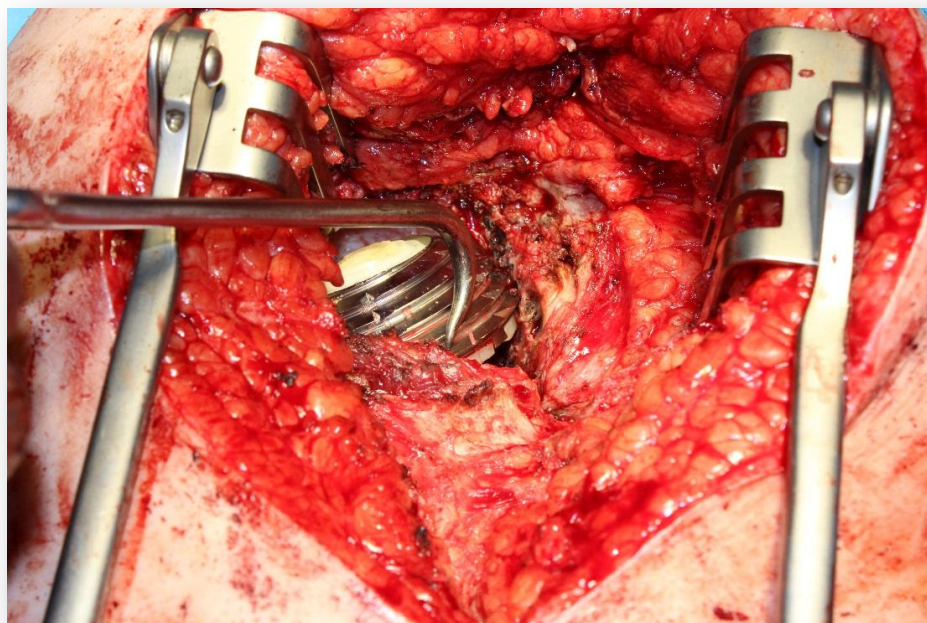
Санация с удалением эндопротеза (первый этап 2-х этапного лечения глубокой параэндопротезной инфекции)

Двухэтапное ревизионное эндопротезирование, по мнению большинства хирургов, является наиболее эффективной методикой лечения больных с параэндопротезной инфекцией. Широкое распространение данная процедура получила среди ортопедов США. Количество успешных исходов такой стратегии варьирует от 60 до 95%.

Классический вариант санации заключался, как правило, в первоначальном прокрашивании всех пораженных тканей введением в свищевое отверстие спиртового раствора бриллиантовой зелени с перекисью водорода. После иссечения послеоперационного рубца и выявленных патологически измененных тканей осуществлялся доступ непосредственно к имплантату. После вывихивания головки эндопротеза, независимо от стабильности, удалялись и бедренный и вертлужный компоненты, иногда с достаточными техническими трудностями, приводящими к появлению дефектов костной ткани.(рис. 7 а,б,)



а)

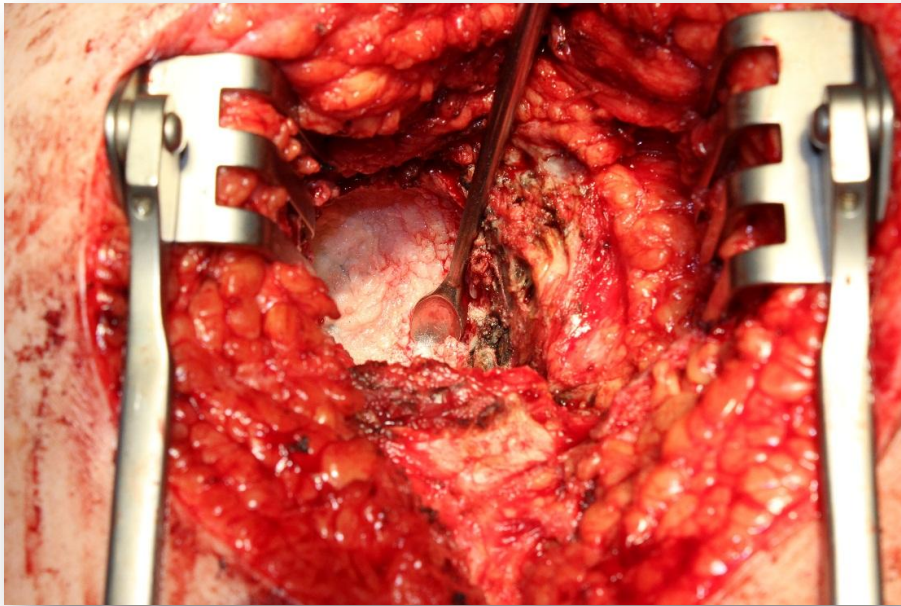


б)

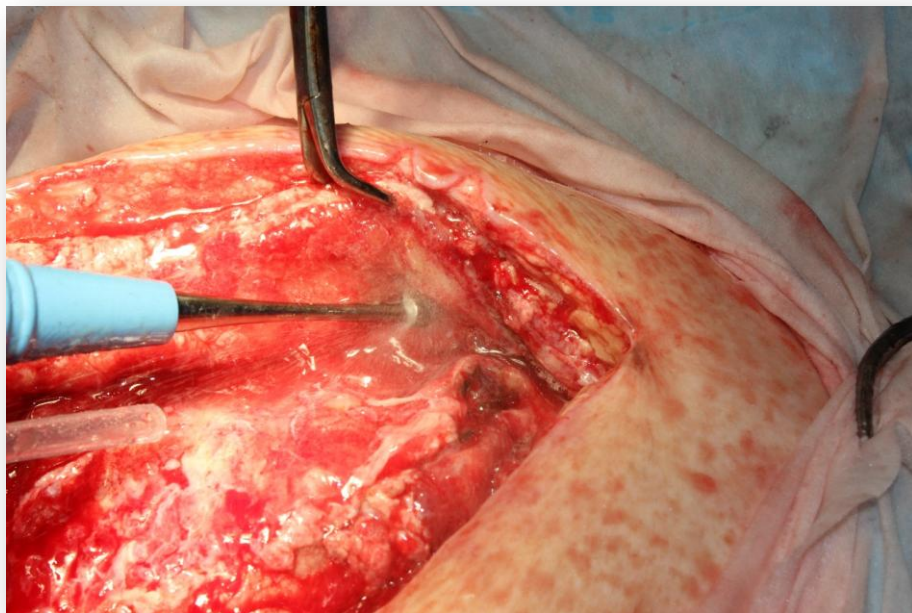
Рис.7. а) удаление бедренного компонента б) удаление вертлужного компонента

Удаленные конструкции и ткани отправлялись на микробиологическое и гистологическое исследование.

Следующим этапом выполняли непосредственно хирургическую обработку тканей уже по всей глубине: дебридмент вертлужной впадины с помощью костной ложки и фрезы и некрэктомия мягких тканей и бедренной кости с помощью ультразвукового аппарата. (рис. 8 а,б)



а)



б)

Рис. 8 а) дебридмент с помощью костной ложки б) иссечение тканей с помощью ультразвукового аппарата.

Для заполнения «мертвого» пространства использовали блоковидные спейсеры, изготовленные из костного цемента с антибиотиком или артикулирующие спейсеры, включающие металлический бедренный компонент и вертлужный компонент, изготовленный интраоперационно из костного цемента на основе полиметилметакрилата в специальной форме (рис.9). В качестве бедренного компонента артикулирующего спейсера использовался заранее

подобранная новая ножка цементной фиксации или, что чаще, только что удаленный бедренный компонент, подвергнутый стерилизации прямо в ходе операции. Оба компонента артикулирующего спейсера устанавливались на костный цемент с антибиотиком и имитировали полноценный искусственный сустав.



Рис. 9 – Формы для изготовления спейсера вертлужной впадины.

После установки того или иного варианта спейсера (рис.10 а,б) производили ушивание раны и осуществляли дренирование путем активной аспирации. Свободные концы дренажей выводили через отдельные проколы мягких тканей и фиксировали на коже отдельными узловыми швами. Ушитая рана закрывалась асептической повязкой. В ряде случаев, при значительной нестабильности сустава, в послеоперационном периоде накладывалась тазобедренная гипсовая иммобилизация сроком до 3-х мес.



а)

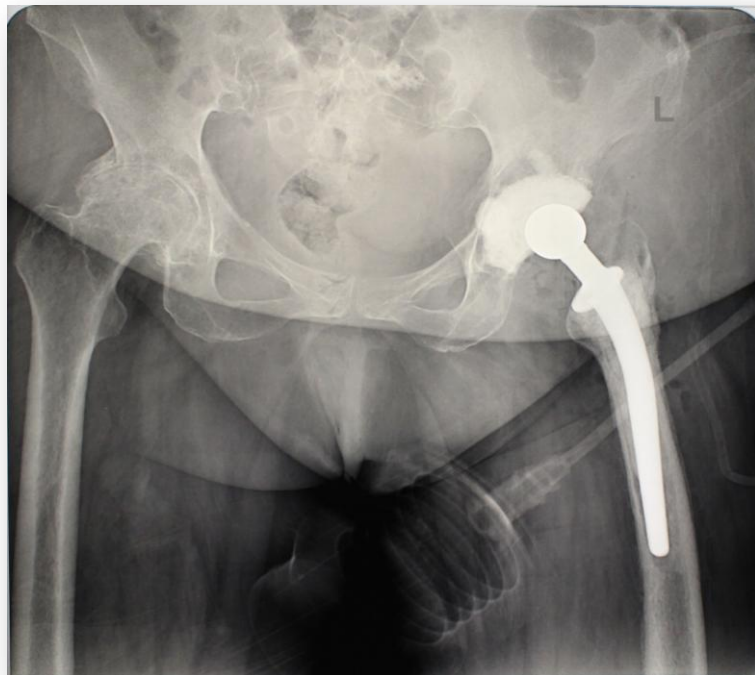


Рис. 10. Рентгенограммы пациентов с а)блоковидным спейсером; б) артикулирующим спейсером

Второй этап данного варианта лечения, заключающийся в удалении спейсера и установки полноценного эндопротеза, планировался не ранее чем

через 8 недель в случае полного отсутствия признаков рецидива инфекционного процесса. В послеоперационном периоде всем пациентам также назначался 4-х недельный курс антибиотикотерапии.

Функциональные результаты проведенных операций оценивались с помощью шкалы Харриса, до и после санирующей операции с и без удаления эндопротеза области тазобедренного сустава.

Эффективность того или иного варианта лечения определялась отсутствием рецидива инфекции в течение 1 года (при санирующих операциях) или момента возможности установки полноценного эндопротеза в условиях «чистых» отделений.

2.7. Распределение больных на группы и подгруппы в зависимости от типа санирующей операции и наличия рецидива

Для удобства статистической обработки пациенты разделены на группы по типу операции:

Группа 1 – 88 пациентов, которым выполнена санирующая операция

Подгруппа 1a – 65 пациентов без рецидива в течение 12 мес.

Подгруппа 1b – 23 пациентов с рецидивом параэндопротезной инфекции

Группа 2 – 217 пациентов, которым выполнены санирующие операции с установкой спейсеров

Подгруппа 2 а – 75 пациентов без рецидива артикулирующего спейсера (получил 2-й этап)

Подгруппа 2b – 39 пациентов с рецидивом инфекции после артикулирующего спейсера

Подгруппа 2 с – 64 пациентов без рецидива блоковиодного спейсера (получил 2-й этап)

Подгруппа 2d – 39 пациентов с рецидивом инфекции после блоковидного спейсера

2.8. Методы статистической обработки

Полученные в процессе нашей работы клинические данные обрабатывались с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 9).

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и критерия Фишера.

Количественные параметры в исследуемых группах мы сравнивали с помощью критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA.

Модель оценки риска рецидива санирующих операций с сохранением эндопротеза разработана на основе расчета уравнения **логистической регрессии**.

Логистическая регрессионная модель позволяет получить вероятность явления в зависимости от степени выраженности конкретного набора предиктных признаков (прогноз положительного эффекта дается при $y > 0,5$, отрицательного при $y \leq 0,5$) и степень влияния одного или группы предиктных признаков, в т.ч. и в процентах, на вероятность наступления прогнозируемого события.

Модель оценки рисков рецидива у пациентов с санирующими операциями с удалением эндопротеза получена на основе метода классификационных деревьев с формированием **суммарного балла риска рецидива (СБР)**.

Для визуализации структуры данных и полученных результатов их анализа мы применяли графические возможности системы Statstica for Windows (версия 9).

Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot».

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали величину $P < 0,05$. (Сергиенко, В.И. с соавт. 2000).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты saniрующих операций с сохранением эндопротеза

Обследовано 88 пациентов, которым выполнены saniрующие операции без удаления эндопротеза в разные сроки после первичного (75%) или ревизионного (25%) эндопротезирования.

Рецидив параэндопротезной инфекции выявлен у 26% больных (23 человека), которым в дальнейшем выполнена ревизия с удалением эндопротеза и установкой артикулирующего или блоковидного спейсера (подгруппа 1b).

У 76% больных (65 человек) при наблюдении более 12 мес. отмечена стойкая ремиссия инфекционного процесса (подгруппа 1a).

В связи с недостаточной численностью пациентов, перенесших saniрующие операции после ревизионного эндопротезирования, и отсутствием между ними достоверных отличий анализ характеристик будет производиться в подгруппах только по результатам санации.

В таблице 5 представлена общая дооперационная характеристика пациентов исследуемых групп.

Таблица 5

Дооперационная характеристика пациентов

Характеристика	Подгруппа 1a N-65	Подгруппа 1b N-23
Возраст, лет	53,32 (ДИ 95% от 43 до 64)	52,7 (ДИ 95% от 47 до 63)
Индекс массы тела (BMI)	26,54 (min 21 max 35)	28,83 (min 24 max 36)
Время манифестации параэндопротезной инфекции, дни	14,74 (ДИ 95% от 7 до 20)	215,6 (ДИ 95% от 12 до 240)
Время существования инфекции у пациента до saniрующей операции, дни	39,4	67,04

Сопутствующие заболевания, % (доминирующие)	ССС	72	69,6
	СД	26,1	28,7
Локальные проявления инфекции, %	Свищ	40	33
	Гематома	10	12
	Гиперемия	80	72
	Расхождение краев раны	30	25
	Незаживление краев раны	47	53,3

При анализе исследуемых подгрупп обращают на себя внимание значительные отличия ($p < 0,01$) во времени возникновения инфекции (рис. 11) и сроках ее существования до санации.

У большинства пациентов с успешной санацией был I тип параэндопротезной инфекции по классификации Ковентри, они поступали непосредственно на санацию в ранние сроки после развития осложнения (в пределах 30–45 дней).

У пациентов с рецидивом инфекции срок возникновения осложнений после первичных операций соответствовал II типу инфекции по классификации Ковентри, и на операционный стол с целью санации они попадали со значительным опозданием (более 2-х мес.).

Одной из причин выбора санирующей операции, несмотря на длительность течения инфекционного процесса более 1,5 мес., была тяжесть состояния, в том числе из-за декомпенсации сопутствующей патологии, и невозможность на этом фоне выполнить полноценную ревизию.

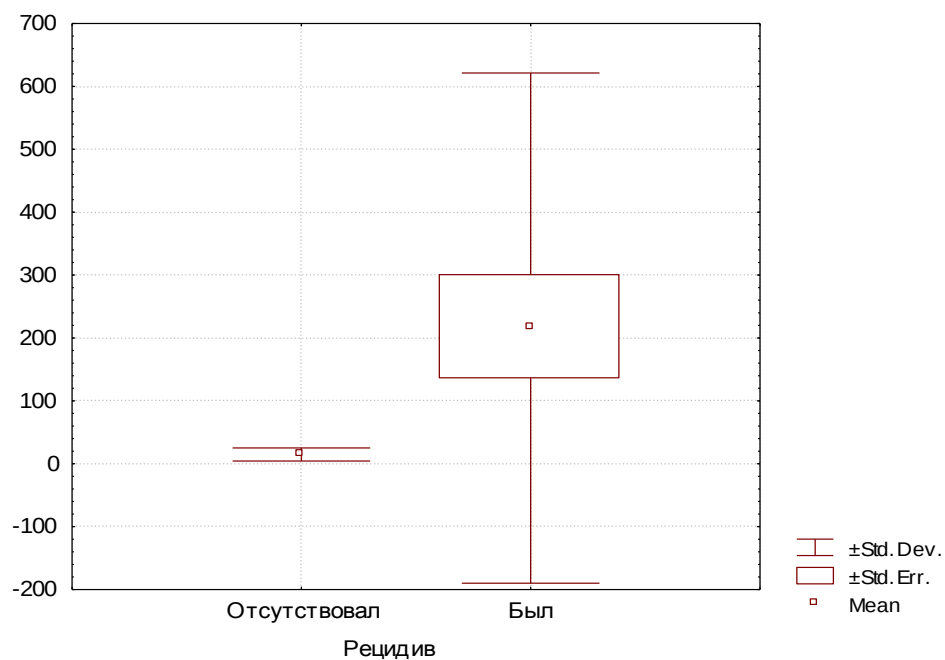


Рис. 11. Время манифестации параэндопротезной инфекции в подгруппах, дни ($p < 0,001$)

Значительных различий в сопутствующей патологии и локальных проявлениях инфекции у пациентов этих подгрупп не выявлено, за исключением индекса массы тела ($p < 0,05$). Пациенты с последующим рецидивом инфекции были значительно тяжелее (рис. 12).

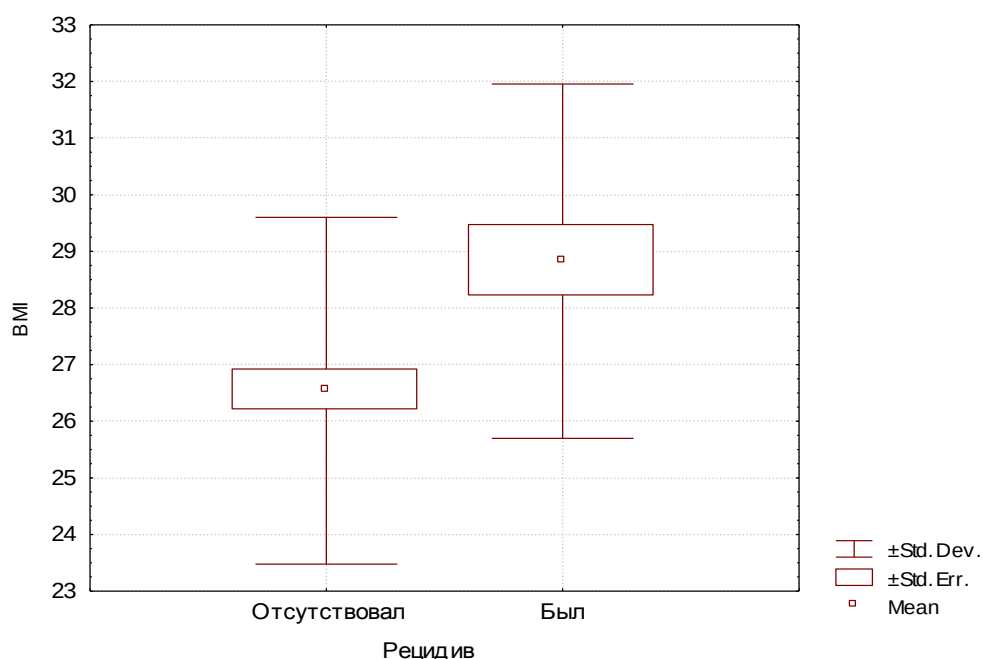


Рис. 12. Индекс массы тела в подгруппах ($p < 0,05$)

В таблице 6 представлены дооперационные данные лабораторных исследований пациентов исследуемых подгрупп.

Таблица 6

Лабораторные показатели пациентов

Показатель		Подгруппа 1a (n=65)	Подгруппа 1b (n=23)
Лабораторные показатели (перед санацией)	Лейкоциты	$8,98 \times 10^9$ (min 2,7 max 21,1)	$7,72 \times 10^9$ (min 3,6 max 12,3)
	СОЭ, мм/ч	28,74 (min 8 max79)	50,0 (min 17 max104)
	СРБ, мг/л	22,14 (min 2,1 max96)	37,67 (min 0,49 max136)

У пациентов исследуемых подгрупп выявлены достоверные отличия в лабораторных показателях, оцененных непосредственно перед санацией. Отмечается значительное лабораторное отягощение (увеличение СОЭ и С-реактивного белка) у больных с последующим рецидивом паразендопротезной инфекции ($p < 0,05$) (рис. 13, 14).

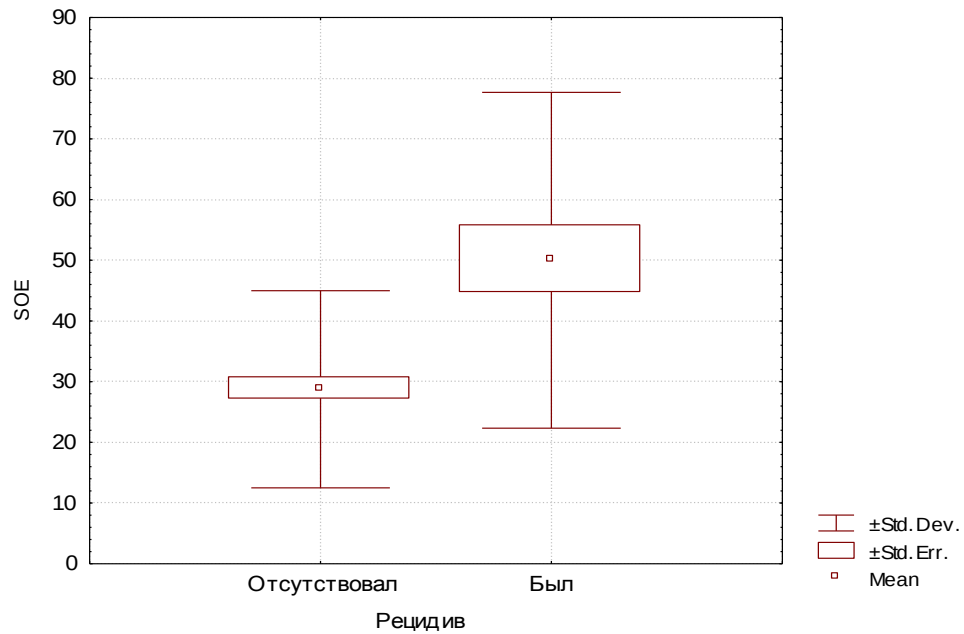


Рис. 13. Количественные показатели СОЭ в подгруппах ($p < 0,001$)

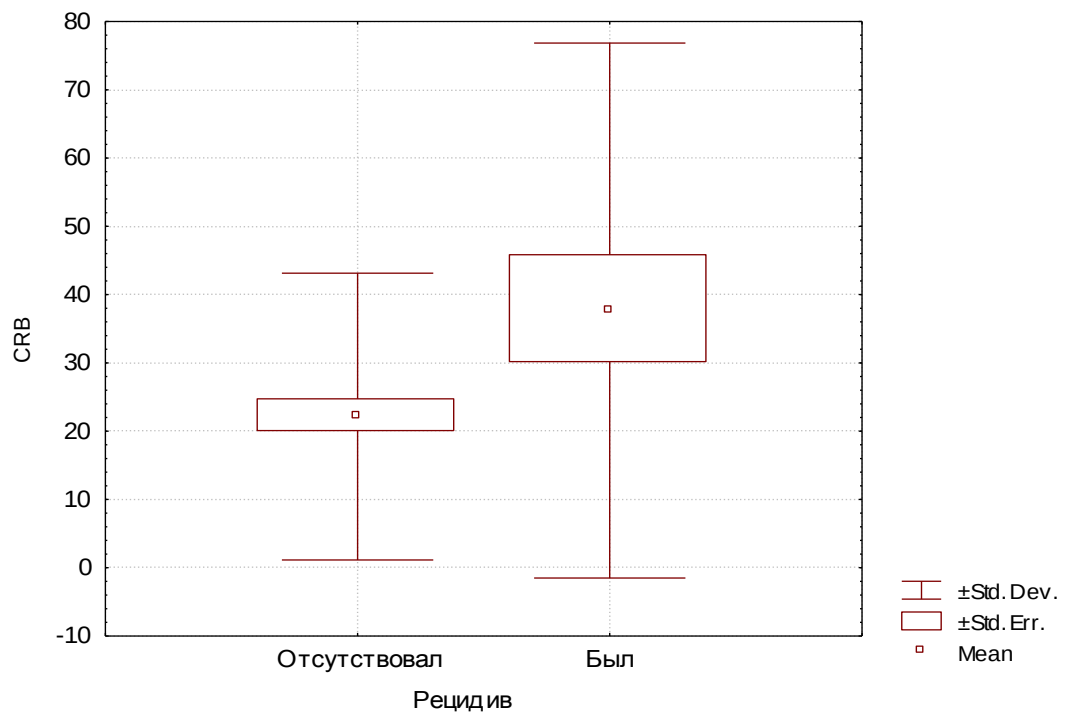


Рис. 14. Количественные показатели С-реактивного белка в подгруппах ($p < 0,05$)

Всем 88 пациентам выполнялась saniрующая операция с попыткой сохранения эндопротеза.

В таблице 7 представлены периоперационные показатели пациентов.

Периоперационные показатели пациентов

Показатель	Подгруппа 1а	Подгруппа 1б
Время операции, мин	98,22 мин (min 20 max 215)	113,95 мин (min 20 max 195)
Кровопотеря, мл	425,85 мл (min 50 max 1700)	609,57 мл (min 50 max 1500)
Дренажная кровопотеря (общая), мл	175,92 мл (min 0 max 420)	308,26 мл (min 0 max 960)
Количество дренажей	3 (min 0 max 3)	3 (min 0 max 4)
Срок удаления дренажей	4 суток (min 0 max 5)	5 суток (min 0 max 8)

Не установлено статистически значимой разницы в продолжительности санирующей операции и величине кровопотери ($p>0,05$). Также не выявлено отличий и по количеству устанавливаемых дренажей. В то же время сроки удаления дренажей и суммарная дренажная кровопотеря достоверно отличались друг от друга.

В послеоперационном периоде все пациенты получали 10–14-дневный курс парентеральной комбинированной антибактериальной терапии с последующим переводом на пероральный прием препаратов в течение 2-3 недель.

Антибиотики подбирали согласно результатам бактериологических исследований. При их отсутствии или отрицательных результатах согласно локальным рекомендациям назначали курс эмпирической терапии, включающий комбинацию препарата с активностью против метициллинорезистентных штаммов стафилококков (ванкомицин с последующим переходом на рифампицин) и антибиотик с активностью против Гр(-) микроорганизмов (цефоперазон/сульбактам или цiproфлоксацин).

Достоверных отличий по количеству и характеристикам применяемых антибактериальных препаратов во всех случаях не получено.

На рисунке 15 представлена частота применения и вид комбинированной антибактериальной терапии (1-й ряд антибактериальных препаратов).

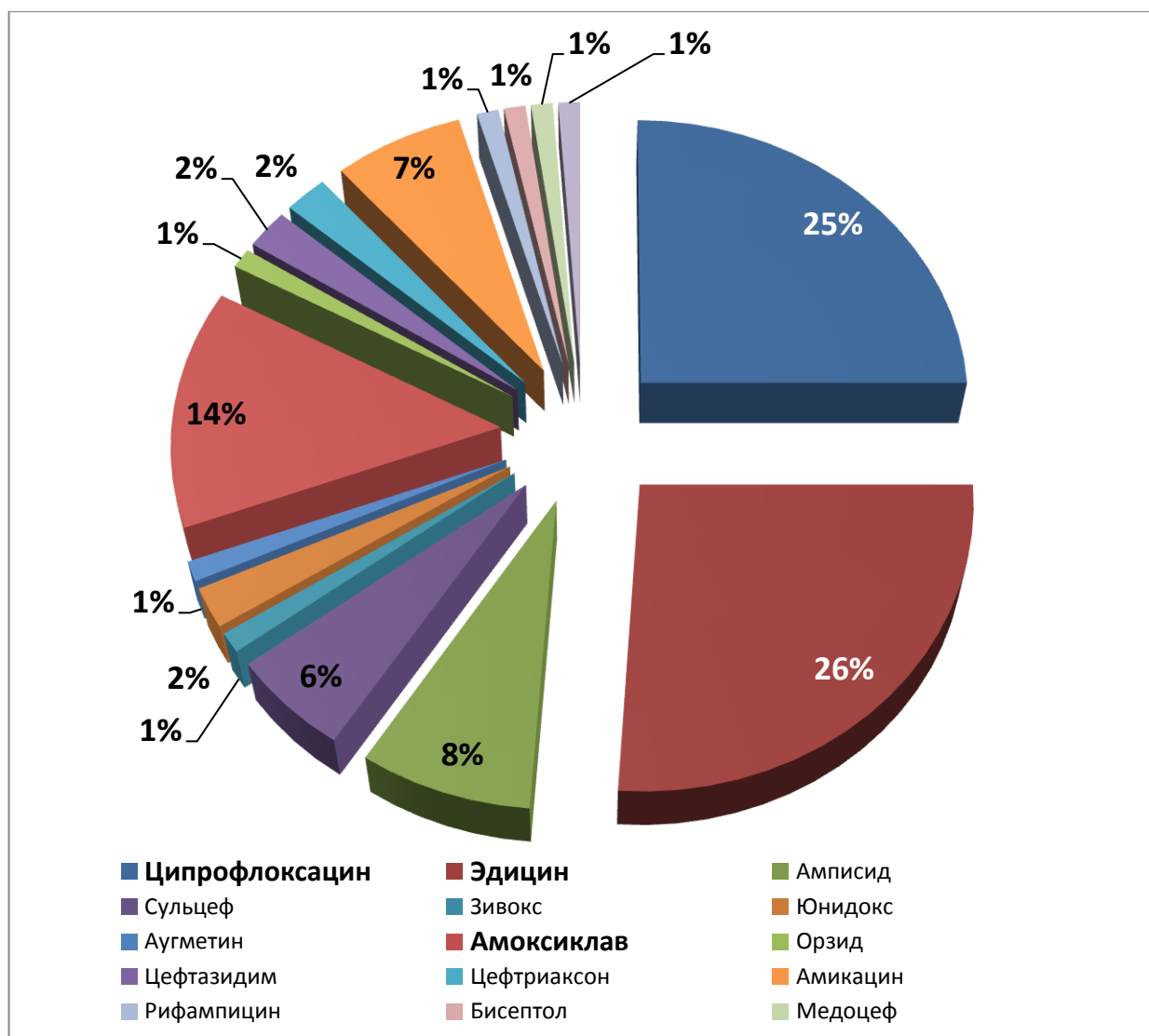


Рис. 15. Частота применения антибактериальных препаратов 1 ряда, применяемых у всех 88 пациентов

Отмечается значительное преобладание антибиотиков наиболее широкого спектра действия – ципрофлоксацина, эдицина (ванкомицина) и амоксиклава.

Одновременно с представленными антибактериальными препаратами применялся 2-й ряд антибиотиков.

На рисунке 16 представлена частота применения и вид комбинированной антибактериальной терапии (2-й ряд антибактериальных препаратов).

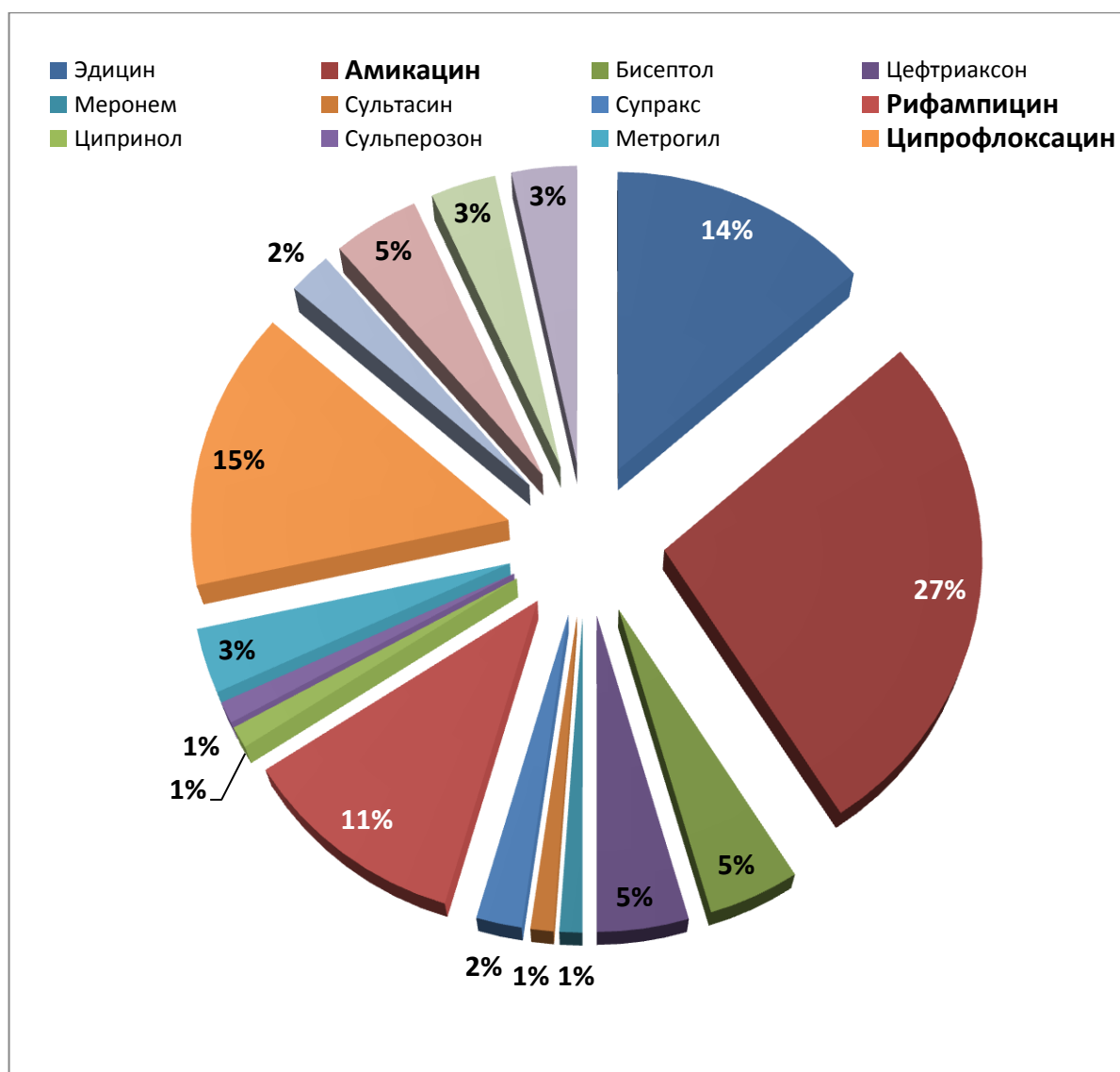


Рис. 16. Частота применения антибактериальных препаратов 2-го ряда, применяемых у всех 88 пациентов

Отмечается значительное преобладание парентеральных форм амикацина и таблетированных форм рифампицина и ципрофлоксацина.

У всех пациентов перед санирующими операциями выполняли микробиологические исследования (микроскопию и посев пунктата или отделяемого из раны).

Встречаемость отдельных видов микроорганизмов в подгруппах представлена на рисунках 17 и 18.

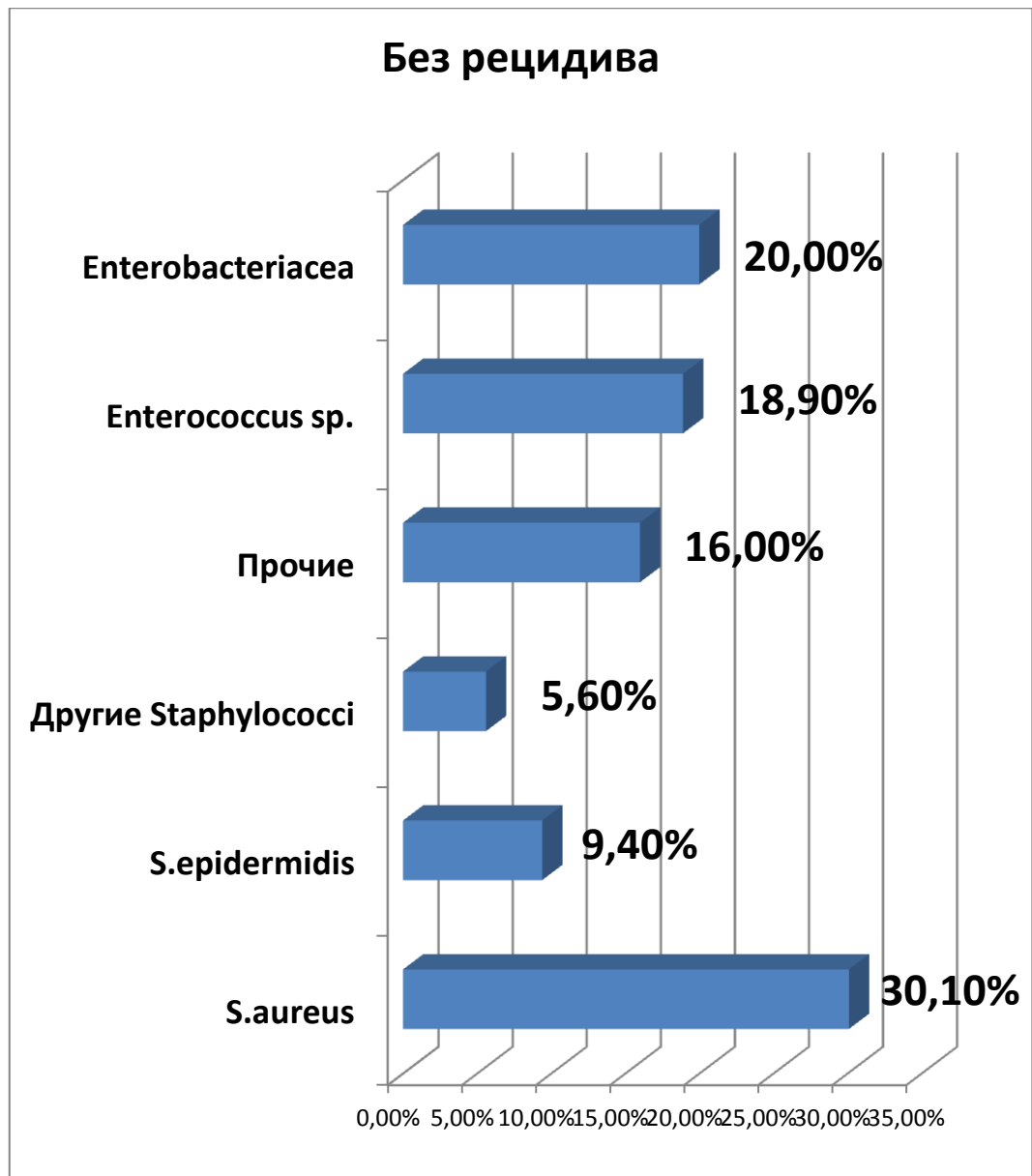


Рис. 17. Распределение частоты встречаемости микроорганизмов в подгруппе пациентов без рецидива параэндопротезной инфекции

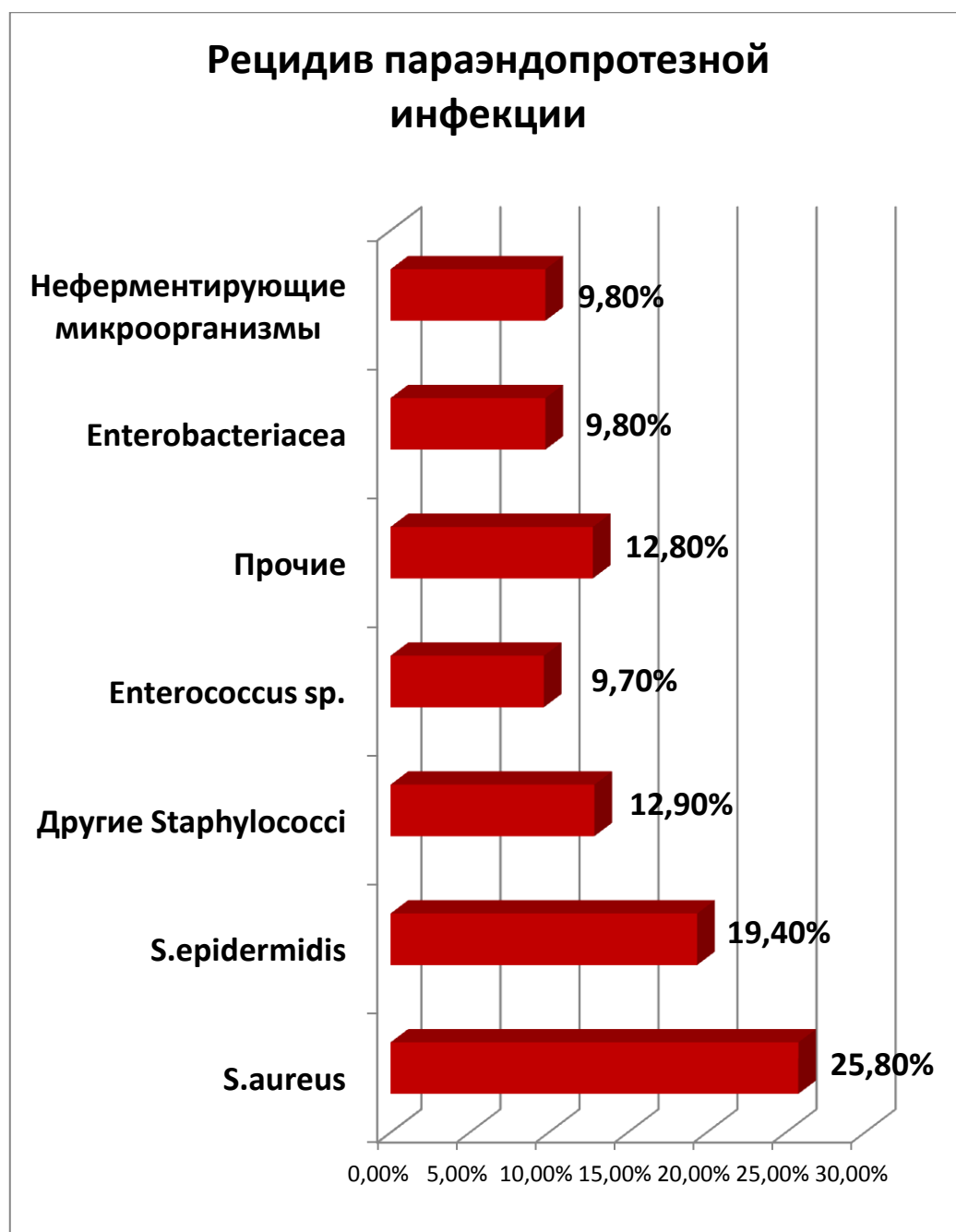


Рис. 18. Распределение частоты встречаемости микроорганизмов в подгруппе пациентов с рецидивом параэндопротезной инфекции

В спектре возбудителей параэндопротезной инфекции в исследуемых подгруппах преобладали грамположительные бактерии для обеих подгрупп, соответственно. Как видно на рисунках 17 и 18, лидирующими патогенами были представители *Staphylococcus*, которые были выделены в 45,1% и 58,1% случаях в исследуемых подгруппах, соответственно. Доля MRSA в погруппе пациентов с

рецидивами составила 62,5%, MRSE – 50,0%, что достоверно отличалось от подгруппы без рецидивов – 12,5% и 9,3%. ($p < 0,001$).

Установлено, что среди возбудителей параэндопротезной инфекции в подгруппе без рецидива отсутствовали микробные ассоциации, а в подгруппе с рецидивами параэндопротезной инфекции, помимо ассоциаций микроорганизмов, появились представители грамм-отрицательной флоры, среди которых неферментирующие микроорганизмы - 9,8% (*Acinetobacter sp.* и *Pseudomonas aeruginosa*).

В ходе исследования обращает внимание, что в подгруппах без рецидива у 18,4% пациентов результаты бактериологического исследования были отрицательны, тогда как у пациентов с рецидивом параэндопротезной инфекции возбудитель всегда был выделен ($p < 0,001$).

По-видимому, это может быть связано с тем, что пациенты безрецидивной подгруппы могли получать антибиотики незадолго до выполнения бактериологического исследования в связи с недавно перенесенным первичным эндопротезированием или ухудшением течения послеоперационного периода.

Для определения функциональных изменений или появления или сохранения болевого синдрома все больные после saniрующих операций заполняли шкалу Харриса.

В послеоперационном периоде больные без рецидива отмечали высокие показатели по шкале Харриса (89–92 баллов) и достоверно не отличались от пациентов другой подгруппы в ранние сроки после операции. Дальнейший анализ подгруппы пациентов с рецидивом параэндопротезной инфекцией по предложенной шкале в оригинальном исследовании был нецелесообразен.

В настоящей работе сделана попытка выявить факторы, которые могли бы повлиять на рецидив инфекционного процесса. К этим факторам были отнесены для последующего анализа: возраст, сопутствующие заболевания, первичный диагноз, срок манифестации инфекции после первичного эндопротезирования и время обращения в стационар для лечения, выделенный до операции или интраоперационно возбудитель, характер течения инфекционного процесса,

включающий системные проявления (СРБ, СОЭ и количество лейкоцитов перед saniрующей операцией), данные локального статуса и другие.

В процессе комплексного статистического анализа состояния пациентов был выявлен ряд количественных показателей (факторов риска), связанных с рецидивом (табл. 8).

Таблица 8

Факторы риска рецидива инфекции

Фактор	Достоверность (p)
Индекс массы тела	0,003
Время манифестации инфекции	0,000
СОЭ	0,000
С-реактивный белок	0,019

Несколько вариантов многофакторного статистического анализа инфекционных возбудителей, в том числе с помощью классификационных деревьев, показали, что оптимальным является учет действия трех возбудителей (одновременное выявление двух любых штаммов или каждого по отдельности (0-2): *S. aureus*, *S. epidermidis* и другие стафилококки, а также наличие среди них метициллин-резистентных штаммов.

Выявлено незначительное влияние предшествующей операции (первичное эндопротезирование – "1" или ревизионное – "2") на риск развития рецидива. Однако достоверных отличий в частоте возникновения рецидивов не получено (табл. 9).

Таблица 9

Распределение пациентов по типу первичной операции

Вид операции	Подгруппа		Всего
	1a	1b	
Эндопротезирование	50 (75,76%)	16 (24,24%)	66
Реэндопротезирование	15 (68,18%)	7 (31,82%)	22
Всего	65 (73,86%)	23 (26,14%)	88 (100%)

$p > 0,05$

На основании выявленных выше шести факторов (BMI, СОЭ, С-реактивный белок, время манифестации инфекции, сочетание микроорганизмов, тип операции), оказывающих влияние на возникновение рецидива инфекционного процесса после санирующих операций, получено уравнение логистической регрессии, позволяющее определить процент рецидива и, соответственно, прогнозировать результат операции.

Определены параметры логистической функции Ψ оптимальной модели (табл. 10).

Таблица 10

Параметры логистической функции

Параметр	Обозначение в формуле	Обозначения коэффициентов в формуле	Коэффициент уравнения	Прогностическая значимость (ранг)
Индекс массы тела	X1	A1	0,4	3
Время манифестации инфекции	X2	A2	0,02	1
СОЭ	X3	A3	0,05	4
С-реактивный белок	X4	A4	0,01	6
Тип операции 1 - первичная 2 – реэндопро-	X5	A5	1,03	5

тезирование				
Сочетание микробов (0-2)	X6	A6	5,79	2
Константа	B	B	-20,89	

Логистическая функция определялась как:

$$\Psi = A1*X1 + A2*X2 + A3*X3 + A4*X4 + A5*X5 + A6*X6 + B$$

Подставив коэффициенты из таблицы 10, получали Ψ для оценки риска рецидива:

$$\Psi = 0,4* \text{ВМІ} + 0,02*\text{Время манифестации Инфекции} + 0,05*\text{СОЭ} + 0,01* \text{СРБ} + 1,03*\text{Вид операции} + 5,79*\text{Сочетание микробов} - 20,89.$$

В ходе построения прогностической модели оказалось возможным определить прогностическую значимость (ранги), которая показывает, в каком порядке каждый параметр стоит по значимости риска.

Каждый из коэффициентов полученной регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора.

Положительный коэффициент регрессии означает, что данный фактор увеличивает общий риск (т.е. повышает вероятность анализируемого исхода), в то время как отрицательный коэффициент означает, что этот фактор уменьшает риск.

Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск, а также в случае разномасштабных, т.е. измеряемых в разных единицах переменных, «выравнивает масштаб».

В настоящем исследовании все коэффициенты положительные: чем больше каждый из них, тем выше риск рецидива.

Отмечается высокая оценка качества полученной модели:
хи-квадрат = 72,5; $P < 0,001$, OR=454,7.

Свойства полученной модели представлены в таблице 11.

Таблица 11

Свойства прогностической модели

Характеристика	Значимость
Чувствительность	95,65
Специфичность	95,38
Прогноз положительный	88,00
Прогноз отрицательный	98,41
Диагностическая точность	95,45

Основываясь на сути уравнения логистической регрессии, можно сказать, что комплексная оценка риска развития рецидива для конкретного пациента зависит от значений всех входящих в данное уравнение показателей, т.е. неблагоприятные уровни одних параметров могут быть компенсированы «ресурсом» других.

Чтобы практически воспользоваться моделью и точно оценить риск, необходимо по реальным данным рассчитать Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$ определить вероятность успешного результата лечения (ось ординат) (рис. 19).

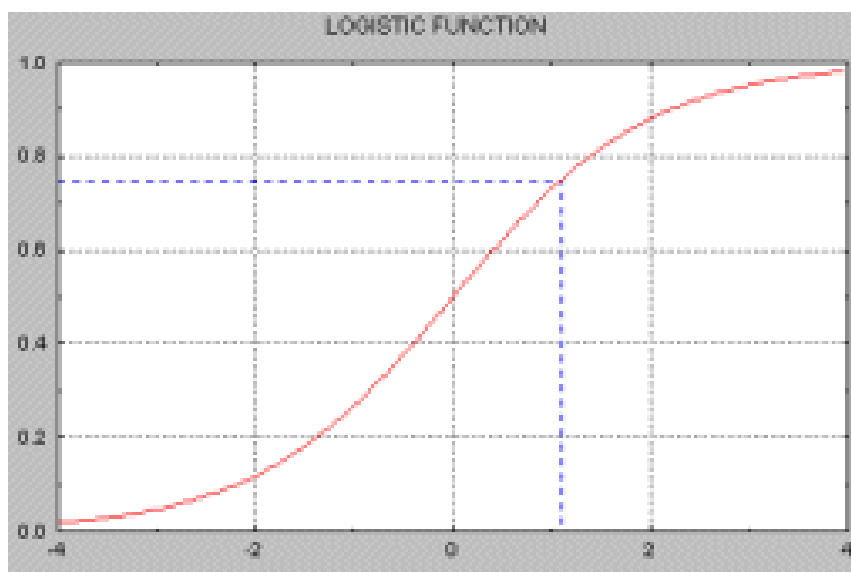


Рис. 19. Логистическая кривая

Так как логистическая кривая стандартна, то можно использовать ключевые значения Ψ для оценки шанса:

$\Psi < -2,94$ – риск менее 5%,

$\Psi < 0$ – риск менее 50%,

$\Psi > 0$ – риск более 50%,

$\Psi > 2,94$ – риск более 95%.

Все больные, которым выполнялась санация с сохранением эндопротеза, ретроспективно проверены с помощью разработанного алгоритма.

В подгруппе с наличием рецидива инфекции из 23 больных совпадение результатов с представленной формулой выявлено у 22 (96%) пациентов. В подгруппе пациентов без рецидива параэндопротезной инфекции отмечается 100% совпадение результатов.

Рассмотрим клинический пример оценки риска рецидива санирующей операции:

Больной 46 лет, с ожирением (индекс массы тела 28). Манифестация инфекции через 25 дней после первичного эндопротезирования.

Лабораторные анализы при поступлении в отделение гнойной остеологии: СОЭ – 26 мм/ч, С-реактивный белок – 6 мг/л. При микробиологическом исследовании выделено 2 микроорганизма – S.aureus, S.epidermidis.

Расчет оценки риска:

$$\Psi = 0,4*28 + 0,02*25 + 0,05*26 + 0,01*6 + 1,03*1 + 5,79*2 - 20,89 = 4,78.$$

Подставляя полученный результат в логистическую кривую, можно сделать вывод, что с вероятностью 95% при выполнении санации с сохранением эндопротеза произойдет рецидив инфекционного процесса.

Данный клинический пример подтверждает влияние всех факторов на результат. Несмотря на ранние сроки манифестации инфекции, риск рецидива составляет практически 100%.

3.2. Результаты saniрующих операций с удалением эндопротеза

Обследовано 217 пациентов, которым выполнены saniрующие операции с удалением эндопротеза и установкой блоковидного или артикулирующего спейсеров в разные сроки после первичного (77%) или ревизионного (23%) эндопротезирования.

У 78 (35,9%) больных выявлен рецидив параэндопротезной инфекции, им в дальнейшем выполнена ревизия с переустановкой артикулирующего или блоковидного спейсера (подгруппа 2 b,d).

У 139 (64,1%) больных при наблюдении более 12 мес. отмечена стойкая ремиссия инфекционного процесса (подгруппа 2 a,c).

Характеристика пациентов исследуемых подгрупп перед операцией представлена в таблице 12.

Таблица 12

Характеристика пациентов исследуемых подгрупп перед операцией

Показатель	Подгруппа 2 b,d (n = 78)	Подгруппа 2 a,c (n = 139)
Возраст, лет	55,9 (ДИ 95% от 52,9 до 58,9)	56,2 (ДИ 95% от 54,05 до 58,4)
Индекс массы тела*	27,44 (ДИ 95% от 26,7 до 28,2)	26,4 (ДИ 95% от 25,9 до 26,9)
Время манифестации инфекции после первичной операции, дни*	740,5 (ДИ 95% от 526,4 до 954,6)	1014,96 (ДИ 95% от 825,7 до 1204,2)
Время существования инфекции у больного до санации, дни	212,7 (ДИ 95% от 526,4 до 954,6)	294,5 (ДИ 95% от 243,8 до 345,2)

Сопутствующие заболевания (доминирующие), %	ССС	66,7	74,1
	СД	16,7	20,1
Локальные проявления инфекции, %	Свищ	45	42
	Гематома	17	18
	Гиперемия	85	82
	Расхождение краев раны	32	29
	Незаживление краев раны	48	50
Лабораторные показатели (перед санацией)	Лейкоциты	$8,01 \times 10^9$ (ДИ 95% от 7,3 до 8,7)	$8,6 \times 10^9$ (ДИ 95% от 8,01 до 9,3)
	СОЭ**	41,4 мм/ч (ДИ 95% от 35,9 до 46,9)	25,04 мм/ч (ДИ 95% от 22,7 до 27,3)
	СРБ**	40,8 мг/л (ДИ 95% от 27,8 до 53,7)	6,3 мг/л (ДИ 95% от 5,5 до 7,1)

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

В результате проведенного анализа установлено, что пациенты подгруппы с рецидивом инфекции имели больший вес, чем больные в подгруппе без рецидива инфекционного процесса ($p < 0,05$). Кроме того, у них (подгруппа 2bd) выявлен меньший срок манифестации и длительности существования инфекции. У пациентов исследуемых подгрупп выявлены статистически значимые отличия в лабораторных показателях, оцененных непосредственно перед санирующей операцией с удалением эндопротеза. Отмечалось значительное лабораторное отягощение (увеличение СОЭ и С-реактивного белка) у больных с последующим рецидивом параэндопротезной инфекции (подгруппа 2bd) ($p < 0,001$).

В послеоперационном периоде все пациенты получали 10–14-дневный курс парентеральной комбинированной антибактериальной терапии (двумя препаратами) с последующим переводом на пероральный прием антибиотиков в течение 2–4 недель. Выбор препаратов осуществляли с учетом результатов бактериологических исследований. Статистически значимых отличий в количестве, сроках и длительности приема, а также типах антимикробных препаратов не выявлено.

В спектре возбудителей параэндопротезной инфекции в обеих исследуемых группах преобладали грамположительные бактерии. Лидирующими патогенами были представители *Staphylococcus sp.*, при этом доля данных возбудителей была больше в подгруппе пациентов без рецидива параэндопротезной инфекции. Частота выделения MRSA была значимо выше ($p < 0,001$) в подгруппе пациентов с рецидивами в сравнении с подгруппой больных с благоприятным исходом операции (19,5% vs. 9,8%). Обращает на себя внимание, что параэндопротезная инфекция, вызванная неферментирующими бактериями, чаще приводит к рецидиву инфекционного процесса. Так, среди возбудителей инфекции в подгруппе с рецидивами (подгруппа 2 bd) достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались грамотрицательные неферментирующие бактерии: *Acinetobacter sp.* (10,3 vs 1%) и *P. aeruginosa* (9,4 vs 1%). Кроме того, в подгруппе 2 bd в 22% случаях встречались микробные ассоциации по сравнению с 0% в подгруппе 2 ac.

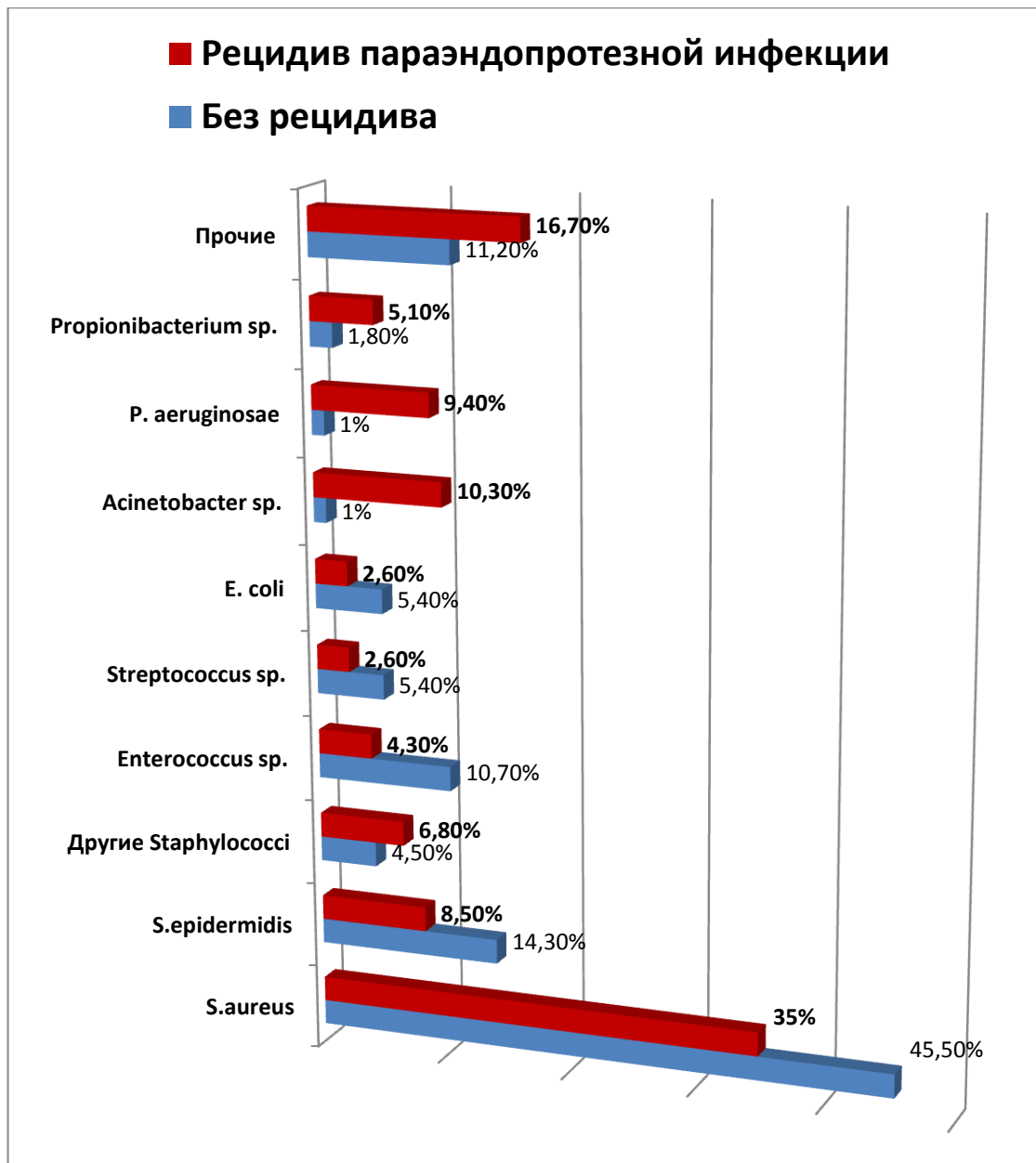


Рис. 20. Сравнительный спектр возбудителей параэндопротезной инфекции в подгруппах без рецидива и с рецидивом параэндопротезной инфекции (2ас и 2bd)

Не установлено статистически значимой разницы в продолжительности санлирующей операции: в среднем 197,7 мин. (95%ДИ 186,4-209,4) в подгруппе 2bd и 195,8 мин. (95%ДИ 186,7-204,89) – в подгруппе 2ас ($p>0,05$), а также величине кровопотери: в среднем 940,4 мл (95%ДИ 832,6-1048,1) в подгруппе 2bd и 999,2 мл (95%ДИ 914,01-1084,03) – в подгруппе 2ас ($p>0,05$).

Также не выявлено статистически значимых различий в типах первичных операций, диагнозах, продолжительности нахождения в стационаре и проводимой

антибиотикопрофилактике после ранее выполненных артропластик. Однако учитывая, что 46% пациентов первично лечились в других регионах Российской Федерации, возникали серьезные трудности в ретроспективной оценке информации о предшествующей операции эндопротезирования и в данных вопросах могли быть допущены систематические ошибки.

С помощью многофакторного статистического анализа определены основные факторы, влияющие на рецидив параэндопротезной инфекции у данной группы пациентов (группа 2) с артикулирующим или блоковидным спейсером (табл. 13).

Таблица 13

**Факторы, влияющие на рецидив параэндопротезной инфекции после
санирующей операции с удалением эндопротеза**

Показатель	Достоверность (p)
Индекс массы тела	0,021
Тип первичной операции (реЭП или ЭП)	0,045
СОЭ	0,000
Сочетание микроорганизмов	0,000
С-реактивный белок	0,000

Соотношения основных показателей показаны на рисунках 21–23.

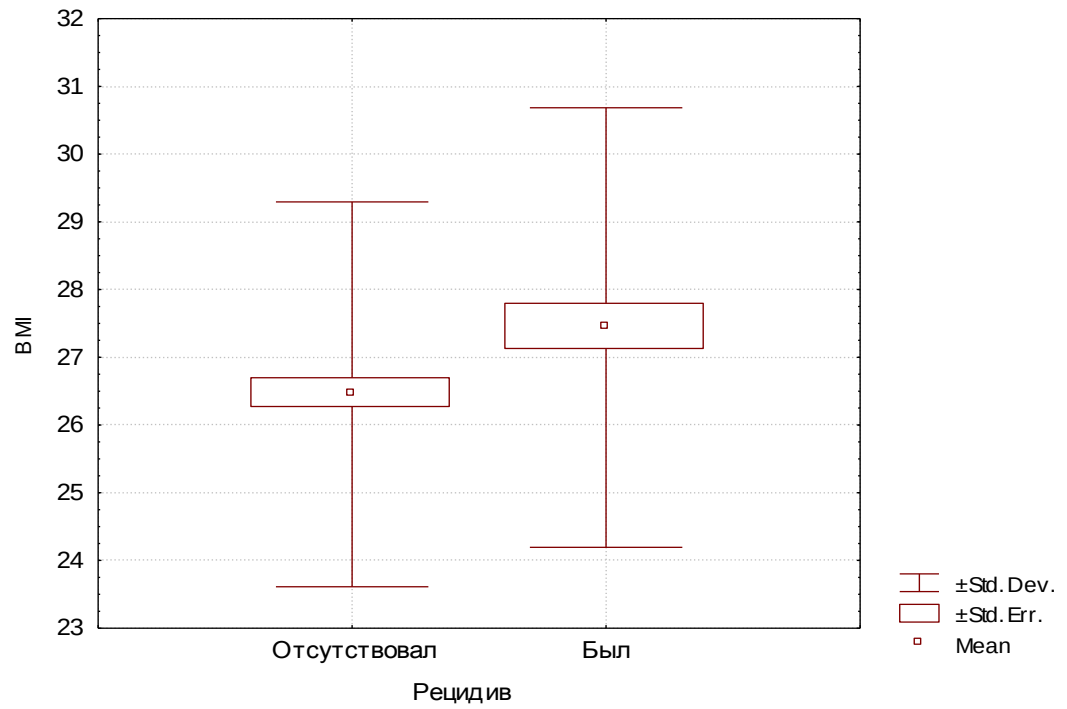


Рис. 21. Индекс массы тела в подгруппах пациентов с успешной ревизией и с рецидивом инфекции ($p < 0,05$)

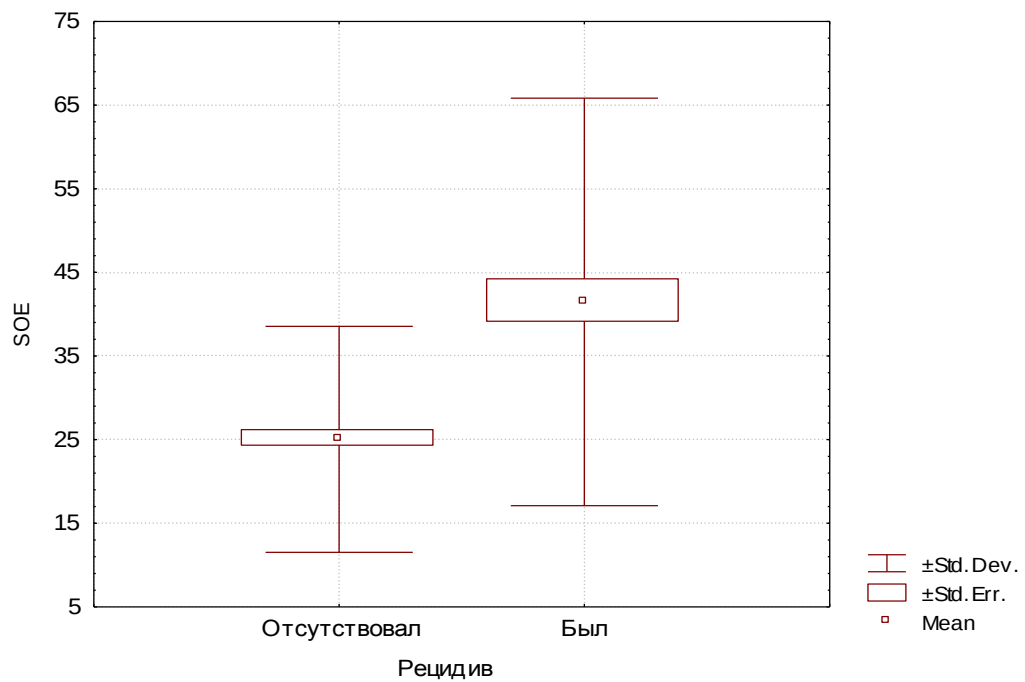


Рис. 22. Количественные показатели СОЭ в подгруппах пациентов с успешной ревизией и с рецидивом инфекции ($p < 0,05$)

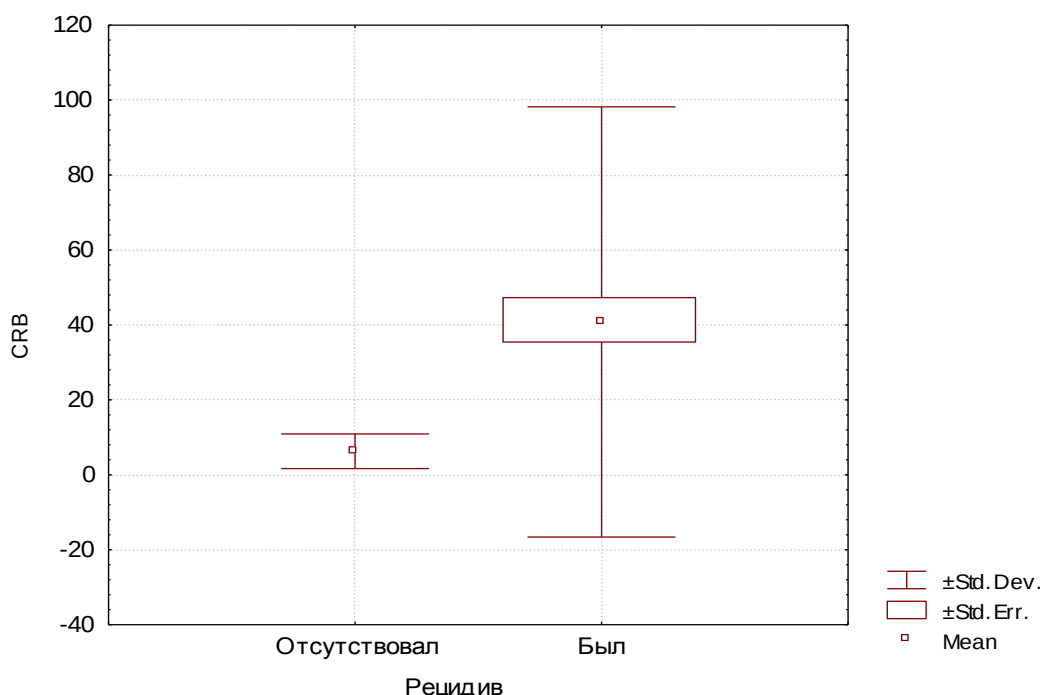


Рис. 23. Количественные показатели С-реактивного белка в подгруппах пациентов с успешной ревизией и с рецидивом инфекции ($p < 0,05$)

При построении прогностической модели учитывали также вид операции (табл. 14) и встречаемость микробных возбудителей.

Таблица 14

Частота рецидивов в зависимости от ранее выполненной операции

Тип операции	Подгруппа		Всего
	2ac	2bd	
Реэндопротезирование	38 (76,00%)	12 (24,00%)	50
Эндопротезирование	101 (60,48%)	66 (39,52%)	167
Всего	139	78	217

Несколько вариантов многофакторного статистического анализа инфекционных возбудителей привели к тому, что оптимальным является учет действия 5 возбудителей (одновременное выявление 3 любых штаммов или каждого по отдельности): *S.aureus*, других стафилококков, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium*, а также наличие **MRSA** штаммов.

Приемлемая по качественным характеристикам модель получена на основе формирования суммарного балла риска рецидива. При этом потребовался переход к интервальным оценкам BMI, СОЭ, С-реактивного белка. Для этого с помощью построения классификационных деревьев были определены пороговые значения данных количественных параметров (табл. 15).

Таблица 15

Суммарный балл риска (пороговые критерии для показателей)

Параметр	Пороговые критерии
Индекс массы тела	до 28 = 0 от 28 = 1
СОЭ	до 35 = 0 от 35 = 1
С-реактивный белок	до 15 = 0 от 15 = 1
Вид операции (перед инфекционным осложнением)	реэндопротезирование = 0 эндопротезирование = 1
Сочетание микроорганизмов	нет = 0 любой 1 = 1 2 и более = 3

Была определена частота развития рецидива инфекции при различных уровнях количественных параметров, формирующих суммарный балл риска (СБР) (табл. 16).

Таблица 16

Частота развития рецидива инфекции в подгруппах в зависимости
от разных показателей (факторов риска)

Показатель	Подгруппа		Всего	p
	2ac	2bd		
ИМТ < 28	100 (73,53%)	36 (26,47%)	136	
ИМТ ≥ 28	39 (48,15%)	42 (51,85%)	81	**
Всего	139	78	217	
СОЭ < 35 мм/ч	112 (76,71%)	34 (23,29%)	146	
СОЭ ≥ 35	27 (38,03%)	44 (61,97%)	71	**
Всего	139	78	217	
СРБ < 15 мг/л	135 (80,36%)	33 (19,64%)	168	
СРБ ≥ 15	4 (8,16%)	45 (91,84%)	49	**
Всего	139	78	217	

** - p<0,001

Отношения рисков (OR) при сравнении с нулевым уровнем представлены в
таблице 17.

Таблица 17

Значения отношения рисков (OR)

Параметр	OR
ИМТ	3,01
СОЭ	5,37
СРБ	46,02
Вид операции	2,07
Сочетание микроорганизмов	любой 1 OR = 4,65 2 и более OR = 208,6

С помощью многофакторного анализа путем классификационных деревьев определена ранговая прогностическая значимость факторов, оказывающих влияние на рецидив инфекции, что полностью согласуется со значениями OR (табл. 18).

Таблица 18

Прогностическая значимость факторов

Фактор	Ранг
Вид операции	5
Сочетание микроорганизмов	1
ИМТ	4
СОЭ	3
С-реактивный белок	2

Для суммарного балла риска в диапазоне от 0 до 7 выявлено достоверное различие ($P < 0,001$) при наличии и отсутствии рецидива, что отражено в таблице 19 и на рисунке 24.

Таблица 19

Различие в подгруппах при наличии и отсутствии рецидива

Показатель	Характеристики				
Подгруппа 2ac	N	Mean	Error	Min	Max
СБР	139	1,70	0,08	0	5
Подгруппа 2 bd	N	Mean	Error	Min	Max
СБР	78	3,81	0,16	1	7

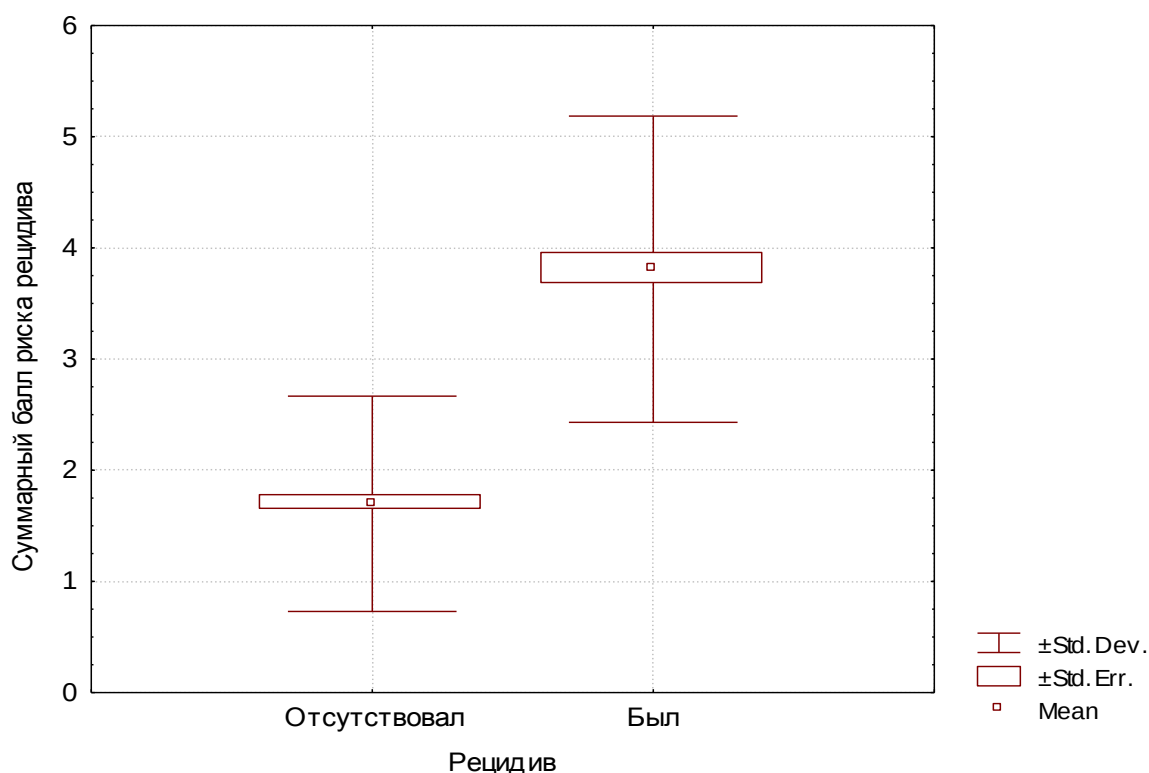


Рис. 24. Значение суммарного балла риска при наличии и отсутствии рецидива ($P < 0,001$)

Но для практического использования принципиальное значение имеет интервальная оценка СБР (суммарного балла риска (табл. 20)).

Таблица 20

Интервальная оценка СБР. Ключ прогностической модели

Суммарный балл риска	Подгруппы		Всего	OR
	2 ас	2 bd		
0	13 (100 %)	0 (0%)	13	—
1–2	104 (90,43%)	11 (9,57%)	115	2,97
3–4	21 (31,82%)	45 (68,18%)	66	57,14
≥ 5	1 (4,35%)	22 (95,65%)	23	405,00
Всего	139 (64,06%)	78 (35,94%)	217	

Таким образом:

При СБР - 1-2 балла - риск рецидива не значителен и составляет $OR=2,97$

При СБР 3-4 балла риск увеличивается по сравнению с СБР=0 существенно - $OR=57,14$ и максимальное увеличение риска $OR=405$ имеем

При СБР=5 баллов и более – максимальное увеличение риска рецидива

Все больные, которым выполнялась санация с удалением эндопротеза, были ретроспективно проверены с помощью разработанного алгоритма.

В подгруппе с наличием рецидива инфекции из 78 больных совпадение результатов с представленной формулой выявлено у 89% (70) пациентов. В подгруппе пациентов без рецидива параэндопротезной инфекции отмечается 97% (135 больных) совпадение результатов.

Клинический пример

У пациента А. в соответствии с таблицей пороговых критериев (см. табл. 20):

- операция ЭП – 1 балл;

- СОЭ = 44 - 1 балл;

- СРБ = 9,44 - 0 баллов

- ИМТ = 28 - 1 балл;

- сочетание 5 принципиально важных микроорганизмов = 1 – 1 балл

$СБР = 1+1+0+1+1 = 4.$

Это соответствует существенному увеличению риска рецидива ($OR=57,14$) по сравнению с благоприятной ситуацией, когда СБР = 0.

Следующим этапом нашего исследования явилось определение различий в результатах первого этапа saniрующих операций с установкой различных типов спейсеров.

Произведено сравнение основных характеристик подгрупп пациентов с артикулирующими и блоковидными спейсерами, в том числе по частоте рецидива инфекции.

3.2.1. Характеристика пациентов с артикулирующим спейсером

В таблице 21 представлена общая дооперационная характеристика пациентов, которым в дальнейшем был установлен артикулирующий спейсер.

Таблица 21

Дооперационная характеристика пациентов (n = 114)

Показатель		Без рецидива (n = 75) Подгруппа 2a	Рецидив параэндопротезной инфекции (n = 39) Подгруппа 2b
Возраст, лет		57,27 (ДИ 95% от 50 до 68)	58,82 (ДИ 95% от 50 до 71)
Индекс массы тела		26,36 (min 22 max 35)	27,70 (min 19 max 35)
Время манифестации параэндопротезной инфекции, дни		963,53 (ДИ 95% от 30 до 1600)	526,08 (ДИ 95% от 20 до 1000)
Время существования инфекции у пациента до санирующей операции, дни		235,97	215,18
Сопутствующие заболевания (доминирующие), %	ССС	81,33	76,92
	СД	14,67	15,38
Локальные проявления инфекции, %	Свищ	29	30
	Гематома	12	14
	Гиперемия	90	93
	Расхождение краев раны	40	37
	Незаживление краев раны	37	41

При анализе данных обращают на себя внимание достоверные отличия ($p < 0,05$) во времени манифестации инфекции.

Большинство пациентов были с II и III типами параэндопротезной инфекции по классификации Ковентри и поступали для лечения параэндопротезной инфекции в течение года и более после первичной операции.

Значительных различий в сопутствующей патологии и локальных проявлениях инфекции у пациентов с установленными артикулирующими спейсерами не выявлено.

В таблице 22 представлены результаты дооперационных лабораторных исследований пациентов, которым установили в дальнейшем артикулирующий спейсер.

Таблица 22

Дооперационная характеристика пациентов

Лабораторные показатели (перед санацией)	Без рецидива (n = 75)	Рецидив параэндопротезной инфекции (n = 39)
Лейкоциты	$9,17 \times 10^9$ (min 2,7; max 25,6)	$7,99 \times 10^9$ (min 4 max; 17,9)
СОЭ, мм/ч	28,25 (min 10; max 79)	42,33 (min 5; max 90)
СРБ, мг/л	6,74 (min 1,54; max 21)	31,50 (min 1,7; max 128,75)

У пациентов исследуемых подгрупп выявлены достоверные отличия в лабораторных показателях, оцененных непосредственно перед санацией с удалением эндопротеза. Отмечается значительное лабораторное отягощение (увеличение значений СОЭ и С-реактивного белка) у больных с последующим рецидивом параэндопротезной инфекции ($p < 0,001$).

Всем 114 пациентам выполнялась saniрующая операция с удалением эндопротеза и установкой артикулирующего спейсера.

В таблице 23 представлены периоперационные характеристики пациентов с устанавливаемым артикулирующим спейсером.

Периоперационная характеристика пациентов

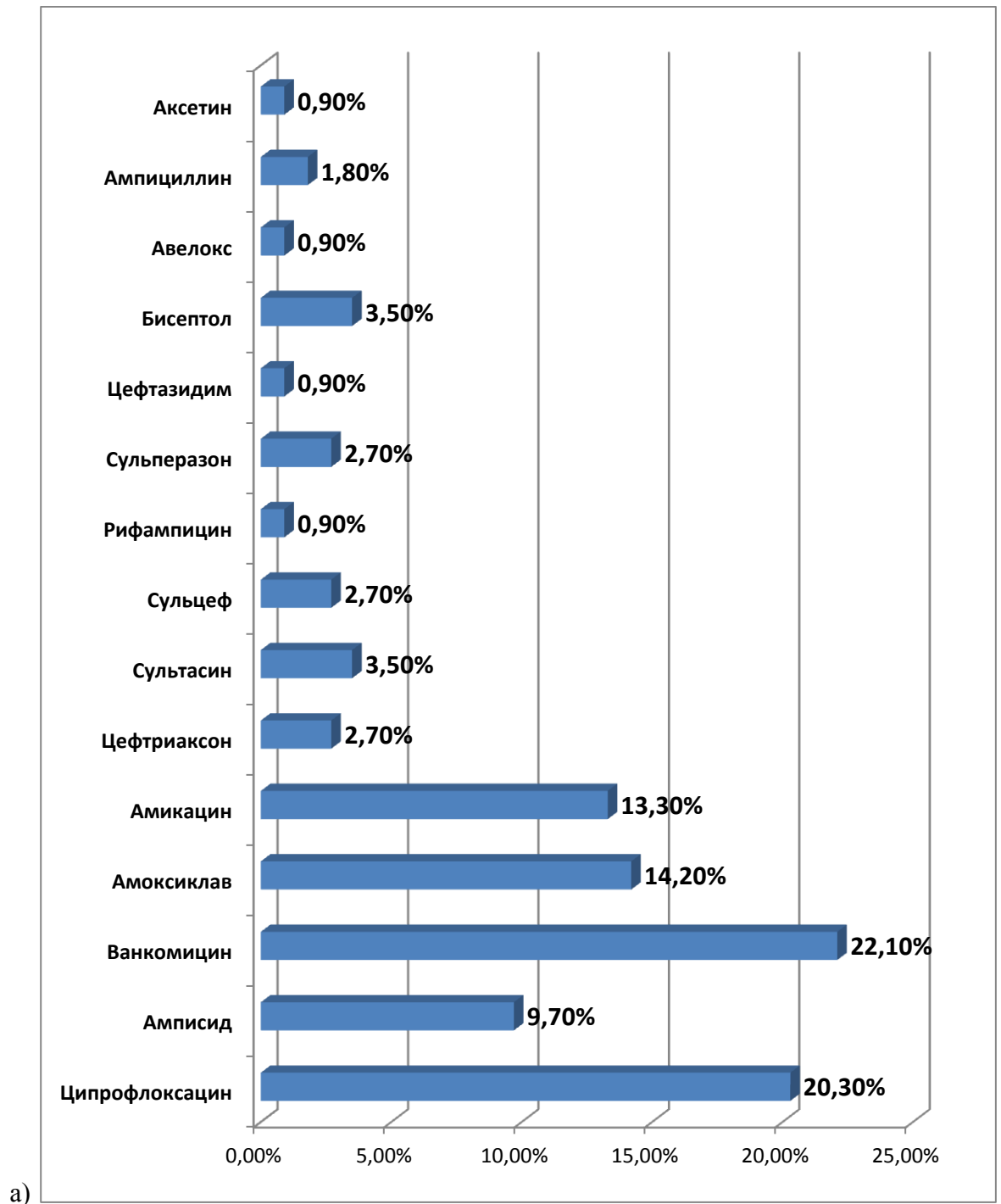
Показатель	Без рецидива (n = 75) Подгруппа 2a	Рецидив параэндопротезной инфекции (n = 39) Подгруппа 2b
Время операции, мин	200,53 (min 85; max 355)	199,62 (min 85; max 280)
Кровопотеря, мл	930,67 (min 350; max 2500)	947,44 (min 450; max 2100)
Дренажная кровопотеря (общая), мл	302,67 (min 20; max 1650)	323,08 (min 50; max 1500)
Количество дренажей	3 (min 2; max 4)	3 (min 2; max 5)
Срок удаления дренажей, сутки	6 (min 2; max 13)	6 (min 2; max 14)

Не установлено статистически значимой разницы между подгруппами больных с рецидивом и без рецидива инфекции в продолжительности санирующей операции с установкой артикулирующего спейсера и величине кровопотери ($p > 0,05$). Также не выявлено отличий и по количеству устанавливаемых дренажей, дренажной кровопотере и сроках удаления в анализируемых подгруппах.

В послеоперационном периоде все пациенты получали 10–14-дневный курс парентеральной комбинированной антибактериальной терапии (2-й ряд антибиотиков) с последующим переводом на пероральный прием препаратов сроком 2–3 недели. Антибиотики подбирали согласно результатам бактериологических исследований.

Достоверных отличий по количеству и характеристикам применяемых антибактериальных препаратов во всех случаях не получено.

На рисунке 25 представлена частота применения и вид антибактериальной терапии (1-й и 2-й ряд антибактериальных препаратов) у пациентов с установленным артикулирующим спейсером.



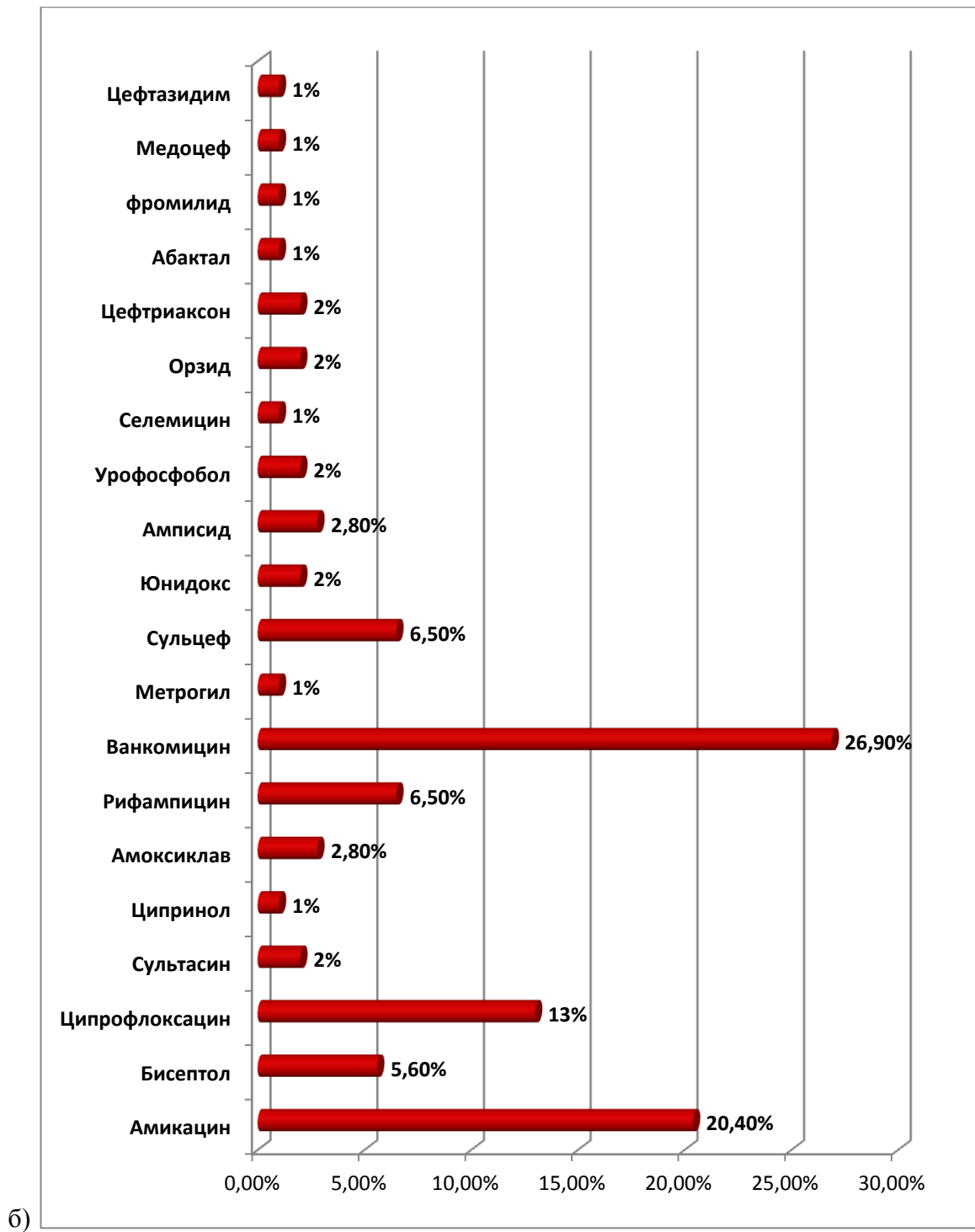


Рис. 25. Частота применения антибактериальных препаратов у пациентов с артикулирующим спейсером: а – 1 ряда; б – 2 ряда

Отмечается значительное преобладание антибиотиков наиболее широкого спектра действия – ципрофлоксацина, эдигина (ванкомицина) и амикацина, а

также парентеральных форм амикацина и таблетированных форм рифампицина и ципрофлоксацина.

3.2.2. Характеристика пациентов с установленным блоковидным спейсером

В таблице 24 представлена дооперационная характеристика пациентов с установленным в дальнейшем блоковидным спейсером.

Таблица 24

Дооперационная характеристика пациентов (n = 103)

Показатель		Без рецидива (n = 64) Подгруппа 2с	Рецидив параэндопротезной инфекции (n = 39) Подгруппа 2d
Возраст, лет		55,05 (ДИ 95% от 49,5 до 63,05)	52,97 (ДИ 95% от 43 до 63)
Индекс массы тела		26,56 (min 22 max 35)	27,18 (min 21 max 32)
Время манифестации параэндопротезной инфекции, дни		1075,23 (ДИ 95% от 135 до 1800)	954,97 (ДИ 95% от 240 до 1500)
Время существования инфекции у пациента до санирующей операции, дни		363,13	210,23
Сопутствующие заболевания (доминирующие), %	ССС	65,63	56,41
	СД	31,25	17,95
Локальные проявления инфекции, %	Свищ	19	23
	Гематома	18	22
	Гиперемия	92	90
	Расхождение краев раны	35	37
	Незаживление краев раны	31	32

При анализе исследуемых показателей обращают на себя внимание статистически значимые отличия ($p < 0,05$) во времени существования инфекции до санирующей операции и преобладании сахарного диабета в подгруппе пациентов без рецидива.

Большинство пациентов также были с II и III типом параэндопротезной инфекции по классификации Ковентри и поступали для лечения параэндопротезной инфекции в сроки до года и более после первичной операции.

Значительных различий в сопутствующей патологии и локальных проявлениях инфекции у пациентов с установленными блоковидными спейсерами не выявлено.

В таблице 25 представлены данные дооперационного лабораторного исследования пациентов, которым в дальнейшем был установлен блоковидный спейсер.

Таблица 25

Дооперационная характеристика пациентов с блоковидным спейсером

Лабораторные показатели (перед санацией)	Без рецидива (n = 64)	С рецидивом параэндопротезной инфекции (n = 39)
Лейкоциты	$8,02 \times 10^9$ (min 4; max 17,8)	$8,02 \times 10^9$ (min 3,4; max 20,6)
СОЭ, мм/ч	21,27 (min 7; max 43)	40,59 (min 5; max 90)
СРБ, мг/л	5,77 (min 2,2; max 45,6)	50,07 (min 1,54 max 345,18)

У пациентов исследуемых подгрупп выявлены достоверные отличия в лабораторных показателях, оцененных непосредственно перед санацией с удалением эндопротеза. Отмечается значительное лабораторное отягощение (увеличение показателей СОЭ и С-реактивного белка) у больных с последующим рецидивом параэндопротезной инфекции ($p < 0,001$).

Всем 103 пациентам выполнялась saniрующая операция с удалением эндопротеза и установкой блоковидного спейсера.

В таблице 26 представлены периоперационная характеристика пациентов с устанавливаемым блоковидным спейсером.

Таблица 26

**Периоперационная характеристика пациентов
с устанавливаемым блоковидным спейсером**

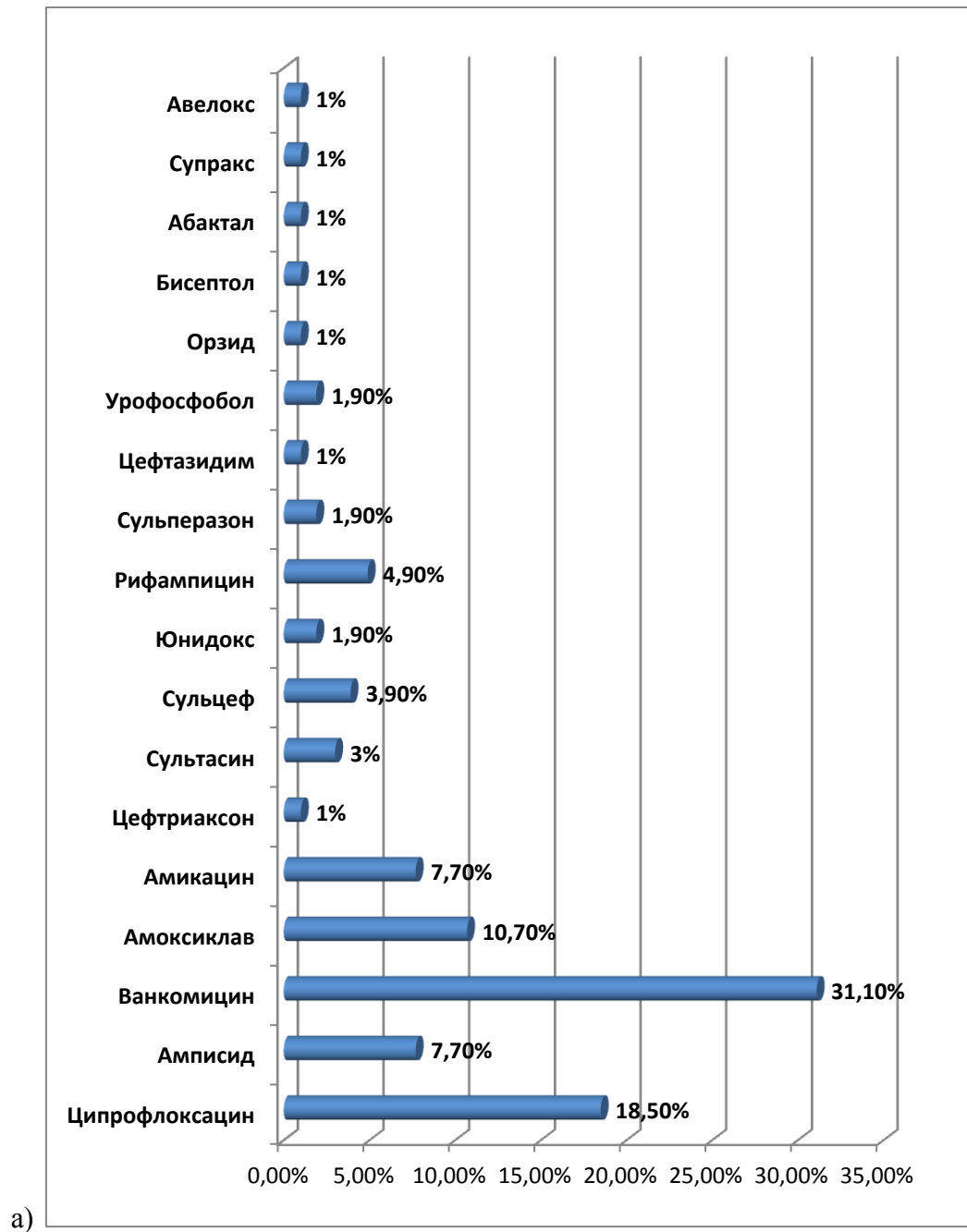
Показатель	Без рецидива (n = 75)	С рецидивом параэндопротезной инфекции (n = 39)
Время операции, мин	190,31 (min 55 max 335)	195,90 (min 95 max 340)
Кровопотеря, мл	1079,69 (min 300 max 2500)	933,33 (min 300 max 3000)
Дренажная кровопотеря (общая), мл	255,39 (min 30 max 860)	310,26 (min 200 max 500)
Количество дренажей	3 (min 2 max 5)	3 (min 2 max 5)
Срок удаления дренажей	7 суток (min 1 max 17)	7 суток (min 4 max 10)

Не установлено статистически значимой разницы в продолжительности санлирующей операции с установкой блоковидного спейсера и величине кровопотери ($p > 0,05$). Также не выявлено отличий и по количеству устанавливаемых дренажей и срокам их удаления в анализируемых подгруппах. Имеются незначительные недостоверные отличия в величине дренажной кровопотери.

В послеоперационном периоде все пациенты с блоковидным спейсером также получали 10-14-дневный курс парентеральной комбинированной антибактериальной терапии (2 ряда антибиотиков) с последующим переводом на пероральный прием препаратов в течение 2-3 недель.

Достоверных отличий по количеству и характеристикам применяемых антибактериальных препаратов во всех случаях также не получено.

На рисунке 26 представлена частота применения и вид антибактериальной терапии (1-й и 2-й ряд антибактериальных препаратов) у пациентов с установленным блоковидным спейсером.



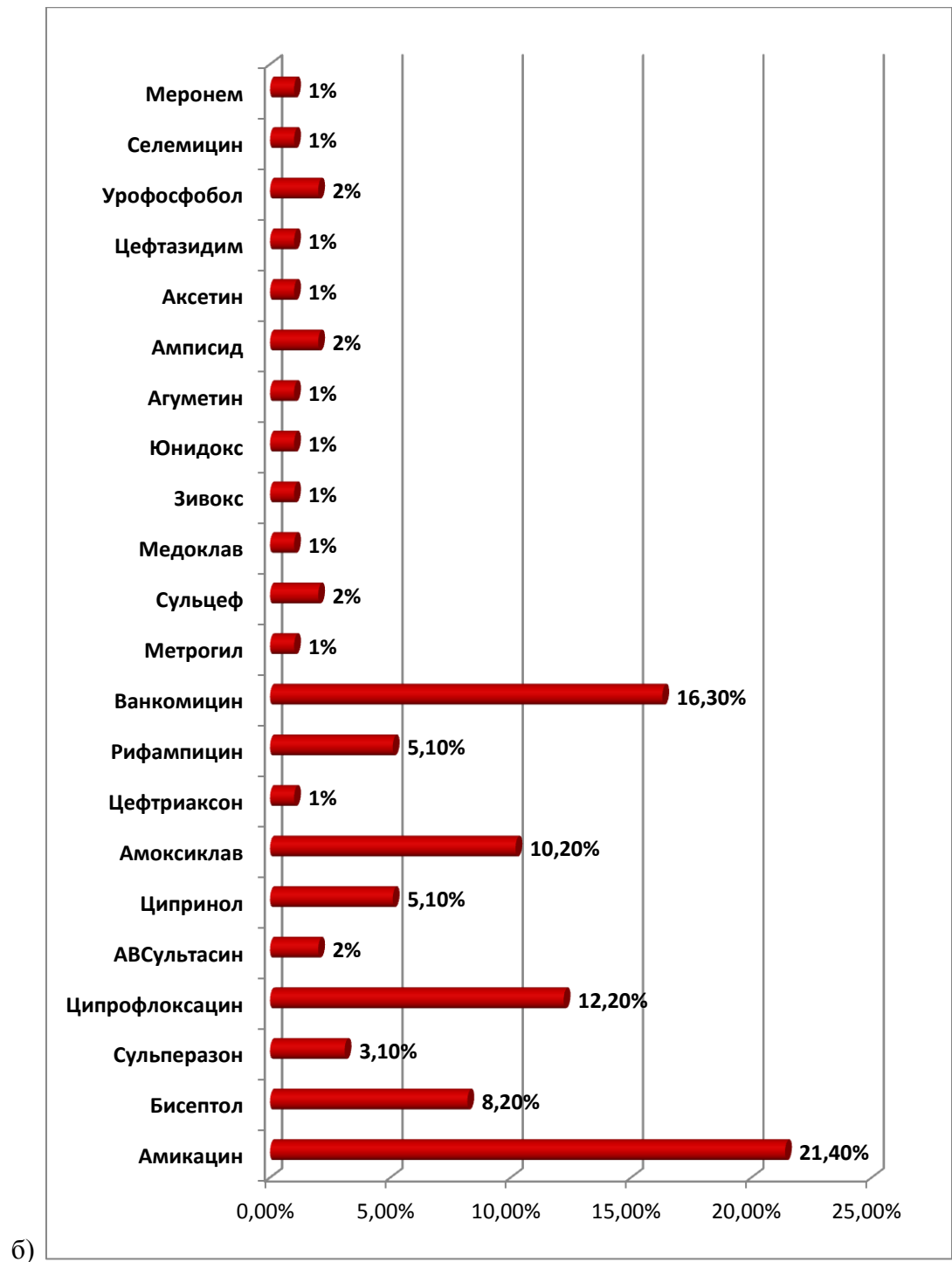


Рис. 26. Частота применения антибактериальных препаратов у пациентов с боковым спейсером: а – антибиотики 1-го ряда; б – 2-го ряда

Отмечается значительное преобладание антибиотиков наиболее широкого спектра действия.

3.2.3. Сравнительная характеристика пациентов с различными вариантами спейсеров

Для определения возможных показаний к установке того или иного варианта спейсера (артикулирующего или блоковидного) произведено сравнение основных характеристик пациентов с установленными артикулирующими и блоковидными спейсерами, в том числе по частоте рецидива инфекции (табл. 27).

Таблица 27

Характеристика пациентов, которым установлены разные спейсеры

Показатель	Артикулирующий спейсер	Блоковидный спейсер
Рецидив, %	34,5	37
Возраст, лет	57,7 (ДИ 95% от 55,2 до 60,3)	54,2 (ДИ 95% от 51,9 до 56,6)
ИМТ	26,8 (ДИ 95% от 26,2 до 27,4)	26,7 (ДИ 95% от 26,2 до 27,4)
Время манифестации, дни	813,8 (ДИ 95% от 609,7 до 1018,1)	1029,7 (ДИ 95% от 827,2 до 1232,24)
Время существования инфекции, дни	228,8 (ДИ 95% от 178,06 до 279,7)	305,2 (ДИ 95% от 246,6 до 363,8)
СОЭ, мм/ч	33,07 (ДИ 95% от 29,3 до 36,9)	28,6 (ДИ 95% от 24,9 до 32,2)
Лейкоциты, $\times 10^9$	8,7 (ДИ 95% от 8,04 до 9,5)	8,02 (ДИ 95% от 7,4 до 8,6)
СРБ, мг/л	15,3 (ДИ 95% от 10,9 до 19,6)	22,5 (ДИ 95% от 12,84 до 56,6)
Время операции, мин	200,2 (ДИ 95% от 190,9 до 209,4)	192,43 (ДИ 95% от 181,6 до 203,3)
Кровопотеря, мл	936,4 (ДИ 95% от 854,5 до 1017,9)	1024,3 (ДИ 95% от 916,1 до 1132,4)

При анализе полученных данных обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых отличий в частоте рецидива инфекции, величине лабораторных показателей и ведении непосредственно самой операции, которые могли бы повлиять или являться показанием для установки того или иного варианта спейсера.

Однако данные литературы (Материалы международной согласительной конференции..., 2014) и результаты собственных исследований показывают, что значительно лучшие результаты в функциональном плане показывают больные с артикулирующим спейсером, который позволяет сохранить длину конечности, полость сустава, движения в суставе, обеспечивает функционирование мышц, а также не препятствует нагрузке на оперированную конечность в межэтапный период.

3.3 Резюме

Таким образом, в ходе многофакторного профессионального статистического анализа определены следующие важнейшие факторы, влияющие на возникновение рецидива параэндопротезной инфекции в случае saniрующих операций с сохранением эндопротеза и при первом этапе двухэтапного варианта лечения. В случае санации на эффективность лечения влияют: время манифестации инфекции, вид микроорганизма (или сочетания микробов), активность инфекционного процесса (уровень СОЭ, С-реактивного белка), индекс массы тела, тип предшествующей операции. На эффективность первого этапа двухэтапной методики лечения параэндопротезной инфекции оказывают влияние: вид микроорганизма (или их ассоциации), активность инфекционного процесса (показатели СОЭ и С-реактивного белка), индекс массы тела, тип предшествующей операции. Определена значимость каждого отдельного фактора в возможном развитии рецидива инфекции, а также отмечена важность взаимного влияния всех факторов. Построена прогностическая модель, позволяющая предсказать исходы рассмотренных операций в каждом конкретном случае с

использованием разработанного на основании логистической регрессии и с помощью многофакторного анализа методом классификационных деревьев и определения суммарного балла риска алгоритма, что позволяет значительно улучшить результаты хирургического лечения данной категории больных и повысить качество жизни каждого больного.

Глава 4.

Алгоритм выбора saniрующих операций при параэндопротезной инфекции

На основании клинико-рентгенологического и многофакторного статистического анализа был разработан оптимальный алгоритм выбора saniрующих операций пациентов с параэндопротезной инфекцией (рис. 26).

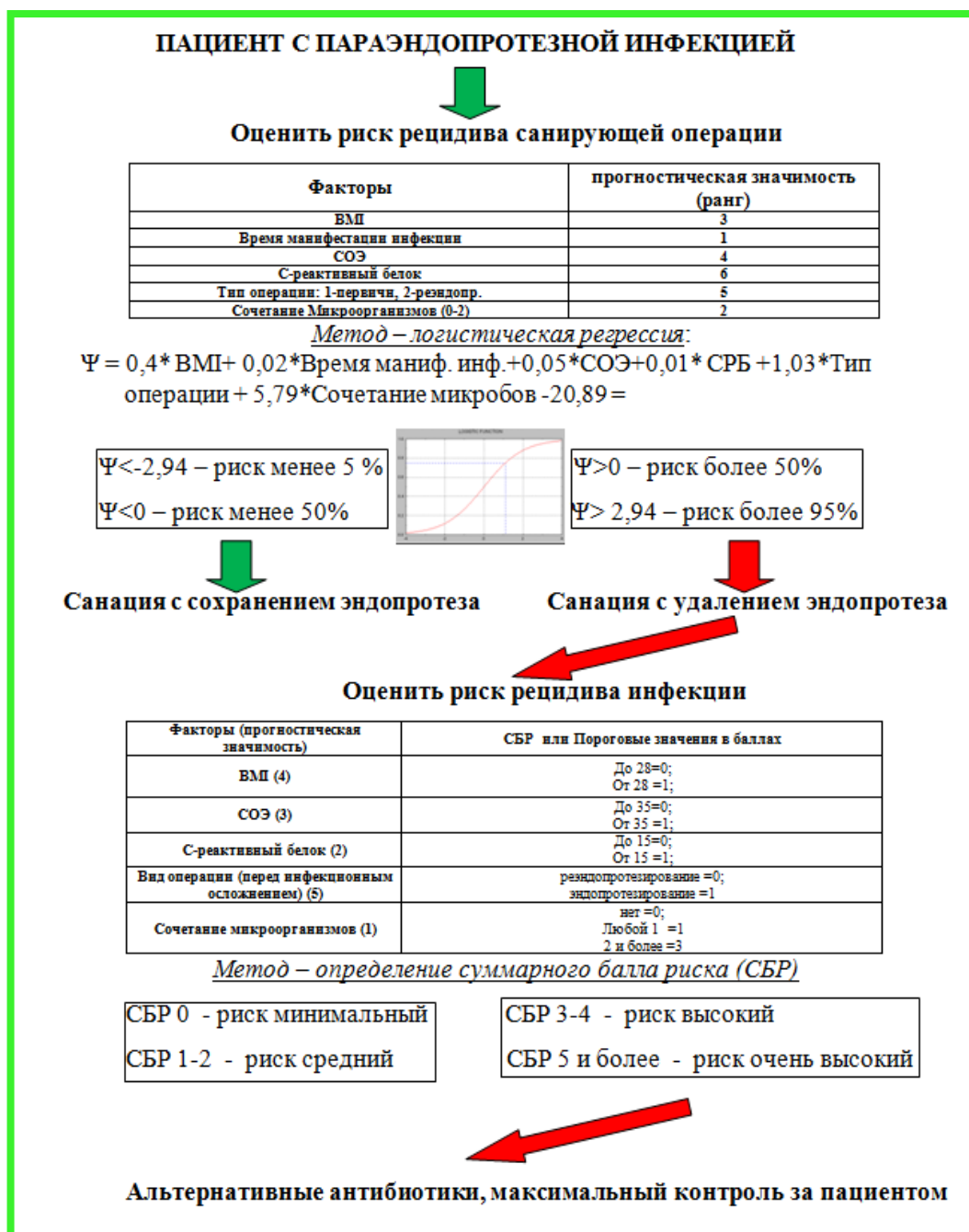


Рис. 26. Алгоритм выбора лечения

4.1. Описание алгоритма

В ходе проведенного исследования выявлена эффективность различных хирургических методик при лечении параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава:

- санирующие операции с сохранением эндопротеза – эффективность 74%,
- санирующие операции с удалением эндопротеза и одновременной установкой спейсера (артикулирующего или блоковидного) – эффективность 64,1%.

Определены факторы, влияющие на риск рецидива каждой методики:

1. На эффективность санирующих операций с сохранением эндопротеза влияют: время манифестации инфекции, вид микроорганизма (особенно присутствие MRSA штаммов), активность инфекционного процесса (С-реактивный белок, СОЭ), индекс массы тела, тип ранее перенесенной операции.
2. На эффективность санирующих операций с удалением эндопротеза и одновременной установкой спейсера влияют: вид микроорганизма (или микробные ассоциации), активность инфекционного процесса (СОЭ, С-реактивный белок), индекс массы тела, тип ранее перенесенной операции.

Вариант 1.

При поступлении пациента с подозрением на параэндопротезную инфекцию первым этапом производят полное обследование пациента, включающее микробиологическое исследование и определение стабильности имплантата. Определяют наличие или количественную характеристику каждого фактора, влияющего на рецидив, и подставляют в формулу, разработанную в настоящем исследовании на основании метода логистической регрессии.

$$\Psi = 0,4 * \text{BMI} + 0,02 * \text{Время манифестации инфекции} + 0,05 * \text{СОЭ} + 0,01 * \text{СРБ} + 1,03 * \text{Вид операции} + 5,79 * \text{Микробные ассоциации} - 20,89$$

При получении значений:

$\Psi < -2,94$ – риск составляет менее 5%, что позволяет выполнять санирующую операцию.

$\Psi < 0$ – риск менее 50% – как правило, выполняют санирующую операцию.

При получении значений:

$\Psi > 0$ – риск более 50% – выполняют санацию с удалением эндопротеза и установкой спейсера.

$\Psi > 2,94$ – риск более 95% – выполняют санацию с удалением эндопротеза и установкой спейсера.

Вариант 2.

При поступлении пациента с параэндопротезной инфекцией, которому планируется удаление эндопротеза и одномоментная установка различных вариантов спейсера, производят полное обследование и также определяют риск рецидива инфекции на основании количественных характеристик или наличия определенных в настоящем исследовании факторов.

Для оценки риска в данном случае используется многофакторный анализ с определением суммарного балла риска на основании пороговых значений (табл. 28).

Таблица 28

Суммарный балл риска

Параметр	СБР
ИМТ (индекс массы тела)	до 28=0 от 28 =1
СОЭ, мм/ч	до 35=0 от 35 =1
С-реактивный белок, мг/л	до 15=0 от 15 =1
Вид артропластики	реэндопротезирование =0 эндопротезирование = 1
Количество микроорганизмов	нет =0; один любой =1 2 и более =3

При получении значений:

СБР = 0–2 балла – риск рецидива незначителен, выполняют первый этап двухэтапной методики в стандартных условиях.

СБР = 3–4 и более 5 баллов – риск рецидива увеличен, необходимы применение альтернативных антибиотиков и коррекция хирургической техники.

Таким образом, разработанный алгоритм позволяет обоснованно выбрать адекватный вариант хирургического лечения параэндопротезной инфекции в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Параэндопротезная инфекция является одним из самых серьезных и разрушительных осложнений после замены тазобедренного сустава, несмотря на постоянное совершенствование имплантатов, техники операции, оснащения операционных и схем антимикробной профилактики (Божкова С.А., 2011; Материалы международной согласительной конференции..., 2014). Частота инфекции значительно колеблется в зависимости от срока наблюдения за пациентом и составляет, по данным литературы, от 0,3% до 2,22% при первичных и до 5,9% – при ревизионных операциях (Zimmerli et al., 2004; Kurtz et al., 2008; Lichstein P. et al., 2014).

Основными вариантами лечения параэндопротезной инфекции являются: санирующие операции, заключающиеся в тщательной хирургической обработке раны и эрадикации инфекции с сохранением эндопротеза, одноэтапная замена имплантатов, техника двухэтапного лечения, а также артродез или ампутация конечности (Kurtz S.M. et al., 2008; Bozic K.J. et al., 2009).

Так, для некоторых пациентов с острой, как ранней, так и поздней, гематогенной инфекцией на фоне стабильного эндопротеза, возможно успешное лечение с сохранением имплантата за счет вскрытия, полноценной хирургической обработки и дренирования гнойного очага (Parvizi J et al., 2012).

И все же довольно большое количество исследователей считают, что только удаление эндопротеза обеспечивает наиболее благоприятные условия для санации инфекционного очага и обеспечения максимальной эффективности действия антибактериальных лекарственных средств (Материалы международной согласительной конференции..., 2014; Lichstein P. et al., 2014).

В большинстве стран двухэтапная методика в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения поздней параэндопротезной инфекции и заключается в удалении эндопротеза, установке блоковидного или артикулирующего спейсера на определенный срок с последующей, в случае отсутствия признаков инфекции, установкой полноценного эндопротеза в

условиях «чистой» операционной (Материалы международной согласительной конференции..., 2014; Fehring T.K. et al., 1999; Haddad F.S. et al., 2000; Toms A.D. et al., 2006; Lichstein P. et al., 2014).

Однако успешные результаты двухэтапных ревизионных вмешательств, по данным разных авторов, варьируют в значительных пределах – от 65% до 100%. (Toms A.D. et al., 2006; Berbari E.F. et al., 2007; Adeli B. et al., 2011; Choi HR et al., 2011; Romanò C.L. et al., 2011). Причины рецидивов инфекции при данной схеме лечения, как и при saniрующих операциях с сохранением эндопротеза до сих пор окончательно не определены, отсутствуют данные о преимуществах того или иного варианта спейсера, а также адекватные научно-обоснованные показания к той или иной хирургической технике санации.

Поэтому исследования в данном направлении, учитывая значительные затраты при лечении пациентов с инфекционными осложнениями, особенно актуальны.

Целью работы явилась разработка оптимального алгоритма хирургического лечения параэндопротезной инфекции на основе изучения эффективности различных хирургических методик и влияния разнообразных факторов.

Нами исследованы 305 пациентов, которым выполнены saniрующие операции с сохранением эндопротеза или санации с удалением эндопротеза и одномоментной установкой спейсера.

Всем пациентам изначально выполнялось первичное или ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу коксартроза.

Пациенты с ранее выполненными ревизионными операциями не имели в анамнезе инфекционных осложнений.

Проводился общий осмотр пациентов, определение амплитуды движений, тщательный сбор анамнеза с целью выявления сопутствующих заболеваний.

Всем больным выполнялась рентгенография тазобедренного сустава до и после операции. На рентгенограммах, помимо оценки стабильности компонентов эндопротеза, оценивалось наличие периостальной реакции и зон остеолита.

Выполнялись лабораторные исследования с целью выявления активности инфекционного процесса: определение уровня СОЭ, СРБ, лейкоцитов.

Выполнялись микробиологические исследования: посевы и микроскопия пунктатов.

Функциональные результаты оценивали с помощью шкалы Харриса, однако практической значимости в настоящем исследовании они не имели.

Проведена статистическая обработка с помощью параметрических и непараметрических методов, регрессионного и корреляционного анализа, а также с помощью метода классификационных деревьев результатов пациентов, оперированных путем санации с сохранением эндопротеза или его удалением с одновременной установкой блоковидного или артикулирующего спейсера.

Для удобства статистической обработки пациенты были разделены на группы по виду операции.

Группа 1 – 88 пациентов, которым выполнена санирующая операция:

подгруппа 1a – 65 пациентов без рецидива в течение 12 мес.;

подгруппа 1b – 23 пациентов с рецидивом параэндопротезной инфекции.

Группа 2 – 217 пациентов, которым выполнены санирующие операции с удалением эндопротеза и установкой спейсеров:

подгруппа 2a – 75 пациентов с артикулирующим спейсером без рецидива инфекции (получил 2-й этап);

подгруппа 2b – 39 пациентов с рецидивом инфекции после установки артикулирующего спейсера;

подгруппа 2c – 64 пациентов без рецидива инфекции после установки блоковидного спейсера (получил 2-й этап);

подгруппа 2d – 39 пациентов с рецидивом инфекции после установки блоковидного спейсера.

В ходе работы определены факторы, влияющие на рецидив инфекции при каждом типе операции – санации с сохранением эндопротеза или санации с удалением эндопротеза и установкой спейсера.

В нашем исследовании выявлена высокая эффективность saniрующих операций (74%) и определены основные факторы, влияющие на рецидив инфекции, среди которых: время манифестации инфекции, вид микроорганизма, активность инфекционного процесса (уровень СОЭ, С-реактивного белка), индекс массы тела, тип предшествующей операции.

На основании многофакторного статистического анализа с помощью логистической регрессии создана прогностическая модель, позволяющая определить риск рецидива инфекции после saniрующих операций с сохранением эндопротеза.

При анализе пациентов после первого этапа двухэтапной методики лечения парэндопротезной инфекции тазобедренного сустава эффективность составила 64,1%, что позволило этим пациентам в среднем через 10,2 недели (95%ДИ от 7,87 до 14,3) выполнить замену спейсера на полноценный эндопротез.

Среди основных факторов, которые влияли на рецидив, отмечены: вид микроорганизма (или чаще микробные ассоциации), активность инфекционного процесса (СОЭ, С-реактивный белок), индекс массы тела, вид предшествующей операции. На основании многофакторного анализа с помощью логистической регрессии создана прогностическая модель, позволяющая определить риск рецидива инфекции после saniрующих операций с сохранением эндопротеза.

Время манифестации инфекции и сопутствующая патология, в частности, наиболее часто встречающиеся и обсуждаемые в литературе заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет, не оказывали значимого влияния на возникновение рецидива инфекции после первого этапа двухэтапной методики.

Использование сложного статистического многофакторного анализа с помощью метода классификационных деревьев и определения суммарного балла риска (СБР) позволило создать прогностическую модель, определяющую риск

рецидива в каждом конкретном случае, что, возможно, требует альтернативного послеоперационного ведения таких пациентов и коррекции техники операции.

Кроме того, в данном исследовании сделана попытка определения эффективности использования блоковидного и артикулирующего спейсеров. На основании проведенного сравнительного анализа не получено статистически значимой разницы в дооперационных характеристиках пациентов, лабораторных показателях, времени операции и кровопотере и, что самое важное, в частоте рецидива инфекции после установки блоковидного или артикулирующего спейсера (34,5% и 37% соответственно). Определение качества жизни и функционального результата при использовании различных спейсеров является предметом дальнейших исследований. Однако на основании наблюдений складывается впечатление о значительно более высоком качестве жизни пациентов после установки артикулирующего спейсера, поскольку в межэтапный период они не теряют способность передвигаться с нагрузкой на оперированную конечность и не имеют других функциональных ограничений. Кроме того, сохранение полости сустава, длины конечности и функционирующих мягких тканей существенно облегчает последующее оперативное вмешательство и восстановительное лечение. Эти наблюдения противоречат классическим хирургическим воззрениям, согласно которым, одним из принципов успешного лечения инфекции сустава является его иммобилизация, что в случае парепротезной инфекции возможно только при блоковидном спейсере в сочетании с тазобедренной гипсовой повязкой. Напротив, сохранение более или менее удовлетворительной функции сустава возможно только при установке артикулирующего спейсера. Таким образом, обнадеживающие данные о сопоставимой эффективности артикулирующего спейсера в сравнении с блоковидным позволяет чаще использовать эту хирургическую методику, обеспечивающую удовлетворительное качество жизни на период лечения парэндопротезной инфекции. Но исследования в данном направлении, особенно сравнительная оценка функции сустава уже после замены спейсера на эндопротез, требуют продолжения.

Таким образом, в ходе проведенного исследования определена эффективность санирующих операций с сохранением эндопротеза и первого этапа двухэтапного варианта лечения пациентов с параэндопротезной инфекцией.

С помощью многофакторного статистического анализа определены доминирующие факторы, влияющие на результаты санирующих операций при лечении параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава, а также создана прогностическая модель, позволяющая определить риск рецидива инфекции в каждом конкретном случае.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность saniрующих операций с сохранением эндопротеза в отношении купирования параэндопротезной инфекции составила 74%. Рецидив инфекции выявлен у 23 (26%) пациентов, которым в дальнейшем выполнены повторные санации с удалением имплантата и установкой спейсера
2. На основании многофакторного статистического анализа клинических и лабораторных показателей пациентов с параэндопротезной инфекцией, которым выполнена санация с сохранением имплантата, выявлены факторы, влияющие на возникновение рецидива инфекционного процесса. К ним относятся в порядке убывания значимости: время манифестации инфекции, микробные ассоциации, уровень С-реактивного белка и СОЭ, индекс массы тела, тип ранее перенесенной операции, которые могут друг друга взаимно компенсировать и отягощать, а также построена прогностическая модель на основании логистической регрессии, позволяющая предвидеть исходы санации в каждом конкретном случае.
3. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с параэндопротезной инфекцией, которым выполнена санация с удалением эндопротеза и установкой спейсера, показал меньшую эффективность первого этапа двухэтапной методики в сравнении с санацией без удаления имплантата – 64,1%. Рецидив инфекции выявлен у 78 (35,9%) больных, которым в дальнейшем потребовалась повторная санация с переустановкой спейсера.
4. С помощью многофакторного статистического анализа клинικο-рентгенологических и лабораторных показателей выявлены основные

факторы, влияющие на возникновение рецидива инфекционного процесса после saniрующих операций с удалением эндопротеза, среди которых (по силе действия): микробные ассоциации, С-реактивный белок (>15 мг/л), СОЭ (>35 мм/ч), индекс массы тела (>28), тип ранее перенесенной операции. Также построена прогностическая модель на основании многофакторного анализа по типу суммарного балла риска и метода классификационных деревьев, позволяющая предсказать исходы первого этапа двухэтапной схемы лечения в каждом конкретном случае.

5. При сравнительном анализе результатов применения блоковидного или артикулирующего спейсера у пациентов с двухэтапной методикой лечения параэндопротезной инфекции не выявлено статистически значимой разницы в эффективности применения данных конструкций с позиции рецидива инфекции. Однако использование артикулирующего спейсера позволяет пациенту сохранить опороспособность и функцию сустава.
6. Разработан алгоритм выбора хирургической тактики при лечении параэндопротезной инфекции, учитывающий совокупное взаимодействие пороговых значений выявленных факторов риска рецидива инфекционного процесса и позволяющий оптимизировать результаты для каждого конкретного пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе тактики хирургического лечения пациента с параэндопротезной инфекцией необходимо учитывать следующие факторы: время манифестации инфекции, вид микроорганизма и наличие микробных ассоциаций, активность инфекционного процесса, индекс массы тела.
2. Для определения частоты рецидива инфекции после saniрующей операции с сохранением эндопротеза необходимо использовать разработанную на основе статистического анализа формулу с помощью логистической регрессии, учитывающую множество факторов, выявляемых на дооперационном этапе
3. Для определения частоты рецидива инфекции после saniрующей операции с удалением эндопротеза необходимо также использовать разработанную на основе статистического анализа формулу с помощью суммарного балла риска, учитывающую множество факторов, выявляемых на дооперационном этапе.
4. Выбор того или иного варианта спейсера не должен происходить эмпирическим путем. Хотя по длительности установки, частоте рецидивов и другим характеристикам статистически значимых отличий не выявлено, отмечается значительное функциональное преимущество у пациентов с установленным артикулирующим спейсером и после заключительного этапа двухэтапной ревизии.
5. В случае выявленного с помощью разработанной нами формулы высокого риска рецидива параэндопротезной инфекции у пациентов с установленным спейсером необходимо применение альтернативных антибиотиков и коррекция техники операции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афиногенова, А.Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса / А.Г. Афиногенова, Е.Н. Даровская // Травматология и ортопедия России. – 2011. – №3 (61). – С. 119-125.
2. Ахтямов, И.Ф. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава / И.Ф. Ахтямов, И.И. Кузьмин. – Казань: Центр оперативной печати, 2006. – 328 с.
3. Беденков, А.В. Практическое применение АТС/DDD методологии [Электронный ресурс] / А.В. Беденков. Режим доступа: www.antibiotic.ru/rspe/library/pr_bedenkov_ind.shtml.
4. Белобородов, В.Б. Актуальные вопросы антимикробной терапии хирургических инфекций / В.Б. Белобородов // Инфекции в хирургии. – 2003. – № 1. – С. 28-30.
5. Бехало, В.А. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток, входящих в состав «медицинских биопленок» / В.А. Бехало, В.М. Бондаренко, Е.В. Сысолятина, Е.В. Нагурская // Микробиология. – 2010. – № 4. – С. 97-107.
6. Божкова, С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы) / С.А. Божкова // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3. – С. 126-136.
7. Бондаренко, В.М. Механизмы формирования патогенности оппортунистическими микроорганизмами / В.М. Бондаренко // Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2010. – С. 42-43.
8. Бондаренко, В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации / В.М. Бондаренко. – Тверь: Триада, 2011. – 88 с.

9. Гарифуллов, Г.Г. Некоторые аспекты развития инфекционных осложнений при артропластике / Г.Г. Гарифуллов, Э.Б. Гатина, Е.С. Шигаев // Практическая медицина. – 2012. – № 8, ч. 1 (64). – С. 13-16.
10. Гольник, В.Н. Лечение ранней парапротезной инфекции при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.Н. Гольник, В.М. Прохоренко, В.В. Павлов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 4-2 (86). – С. 35-38.
11. Гостев, В.В. Микрофлора ран открытых переломов различной локализации (I сообщение) / В.В. Гостев, З.С. Наumenко, И.И. Мартель // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 4 (50). – С. 63-67.
12. Гостев, В.В. Бактериальные биоплёнки и инфекции / В.В. Гостев, С.В. Сидоренко // Инфектология. – 2010. – № 2(3). – С. 4-15.
13. Даниляк, В.В. Профилактика инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.В. Даниляк, В.В. Ключевский, С.И. Гильфанов, С.В. Репин // Материалы конгресса травматологов-ортопедов с международным участием. – Ярославль, 1999. – С. 117-118.
14. Денисова, М.Н. Оценка потребления лекарственных средств (ЛС). Использование методологии ATC/DDD [Электронный ресурс]. URL: http://www.kstgroup.ru/apt_set/d_2006.ppt (дата обращения: 12.12.11)
15. Дзюба, Г.Г. Современные подходы к выполнению первого этапа ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава при поздних инфекционных осложнениях / Г.Г. Дзюба, Л.Б. Резник // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 3. – С. 127-129.
16. Дмитриева, Л.А. Осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава и способы их прогнозирования (обзор литературы) / Л.А. Дмитриева, В.Ф. Лебедев, Е.Ю. Коршунова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – № 2-1 (90). – С. 153-158.
17. Дмитриева, Л.А. Прогнозирование развития инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / Л.А. Дмитриева, В.Н.

- Кувина, В.Ф. Лебедев // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 107, № 8. – С. 106-108.
18. Дьяченко, С.В. Концепция построения медицинского аудита для рационального лекарственного обеспечения многопрофильного стационара / С.В. Дьяченко, С.Ш. Сулейманов, Е.В. Слободенюк [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2006. – № 5. – С. 17-24.
 19. Ежов, И.Ю. Проблема гнойно-некротических и ранних гнойно-септических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.Ю. Ежов, А.А. Корыткин, М.И. Бобров [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 1. – С. 22-25.
 20. Елинов, Н.П. Структурированные и неструктурированные формы существования микромицетов в искусственных и естественных условиях / Н.П. Елинов // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 3-9.
 21. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: руководство / И.А. Ерюхин, В.А. Хрупкин, В.М. Бадиков. – СПб. : Питер, 2003. – С. 213-262.
 22. Ефименко, Н.А. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе / Н.А. Ефименко, А.А. Грицюк, А.П. Середа [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 7(2). – С. 15-27.
 23. Железняк, Е.С. Экономические предпосылки к внедрению формулярной системы / Е.С. Железняк, Н.В. Захарова, К.П. Жидков [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2007. – № 10. – С. 37-42.
 24. Зайцев, А.А. Стафилококки и ванкомицин: тенденции противостояния / А.А. Зайцев, О.И. Карпов, С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 6. – С. 20-26.
 25. Зайцев, А.А. Анализ методов снижения расходов на антибактериальную терапию в стационаре / А. А. Зайцев // Главврач. – 2008. – № 11. – С. 83-86.

26. Зиганшина, Л.Е. АТC/DDD – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л.Е. Зиганшина, Д.Р. Магсумона, А.В. Кучаева [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2004. – № 1. – С. 28-33.
27. Зырянов, С.К. Пути рационализации использования лекарственных средств в лечебных учреждениях / С.К. Зырянов, Т.М. Димитрюк // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2003. – № 8. – С. 63.
28. Ильина, Т.С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития / Т.С. Ильина, Ю.М. Романова, А.Л. Гинцбург // Генетика. – 2004. – № 40. – С. 1-12.
29. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.
30. Кильметов, Т.А. Локальная антибиотикотерапия при инфекции области эндопротеза сустава / Т.А. Кильметов, И.Ф. Ахтямов, И.Ш. Гильмутдинов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 3. – С. 405-411.
31. Льюис, К. Персистирующие клетки и загадка выживания биоплёнок / К. Льюис // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 2. – С. 327-336.
32. Материалы международной согласительной конференции по перипротезной инфекции : пер. с англ. / под общей ред. Р.М. Тихилова. – СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2014. – 353 с.
33. Петрова, Н.В. Критерии выбора антибактериальных препаратов для профилактики и лечения имплант-ассоциированных инфекций протезированных суставов / Н.В. Петрова, В.П. Шевченко, В.В. Павлов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 3-4. – С. 45-49.
34. Пинчук, Л.М. Молекулярная мимикрия как фактор патогенности микроорганизмов / Л.М. Пинчук // Успехи современной биологии. – 1992. – Т. 112, №2. – С. 225-237.
35. Пичхадзе, И.М. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава / И.М.

- Пичхадзе, К.А. Кузьменков, А.В. Жадин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – № 3. – С. 45-50.
36. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
37. Прохоренко, В.М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава / В.М. Прохоренко. – Новосибирск, 2007. – 196 с.
38. Проценко, Д.Н. Влияние Протокола по антимикробной терапии на частоту и прогноз нозокомиальной пневмонии у больных с тяжелой травмой / Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий, С.В. Яковлев [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 40-42.
39. Пхакадзе, Т.Я. Оценка эффективности использования автоматизированной пцр-системы для выявления метициллинрезистентного и метициллинчувствительного золотистого стафилококка в клиническом материале травматолого-ортопедических больных / Т.Я. Пхакадзе, О.А. Дмитриенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 12. – С. 48-51.
40. Рак, А.В. Хирургические инфекции опорно-двигательного аппарата. Остеомиелиты / А.В. Рак, Ю.А. Амирасланов, И.В. Борисов // Хирургические инфекции: практическое руководство. – М. : Литтерра, 2006. – С. 635-678.
41. Розенсон, О.Л. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии / О.Л. Розенсон, Л.С. Страчунский // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6, №4. – С. 251-258.
42. Руднов, В.А. Формуляр антимикробных средств для отделений реанимации и интенсивной терапии / В.А. Руднов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 68-75.
43. Рыбальченко, О.В. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека / О.В. Рыбальченко, В.М. Бондаренко, В.П. Добрица. – СПб. : ИИЦ ВМА, 2008. – 112 с.

44. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 304 с.
45. Сидоренко, С.В. Микробиологические аспекты хирургических инфекций. / С.В. Сидоренко // Инфекции в хирургии. – 2003. – № 1. – С. 22-27.
46. Сидоренко, С.В. Инфекции в интенсивной терапии / С.В. Сидоренко, С.В. Яковлев. – М.: Бионика, 2003. – 208 с.
47. Слободской, А.Б. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава / А.Б. Слободской, Е.Ю. Осинцев, А.Г. Лежнев // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – № 3. – С. 59-63.
48. Страчунский, Л.С. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования / Л.С. Страчунский, А.В. Дехнич, Ю.А. Белькова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 157-163.
49. Тец, В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. Серия: Клиническая микробиология / В.В. Тец. – СПб. : КЛЕ-Т, 2006. – 128 с.
50. Тихилов, Р.М. Опыт использования островкового лоскута из латеральной широкой мышцы бедра для замещения остеомиелитических дефектов в области вертлужной впадины / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, В.Л. Разоренов, Н.Э. Мирзоев. // Травматология и ортопедия России. – 2005. - № 3. – С. 26 – 29.
51. Тихилов, Р.М. (ред.) Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / под ред. Р.М. Тихилова, В.М. Шаповалова. – СПб., 2008. – 341 с.

52. Aboltins, C.A. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid / C.A. Aboltins, M.A. Page, K.L. Buising [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2007. – Vol. 13. – P. 586-591.
53. Adeli, B. The infected hip: a treatment algorithm / B. Adeli, J. Parvizi. // Semin. Arthroplasty. – 2011. – Vol. 22 N 11. – P. 100-102.
54. Ainscow, D.A. The risk of haematogenous infection in total joint replacements / D.A. Ainscow, R.A. Denham // J. Bone Joint Surg. 1984. – Vol. 66-B. – P. 580-582.
55. Al-Hadithy, N. How to read a postoperative knee replacement radiograph / N. Al-Hadithy, M.C. Papanna, S. Farooq, Y. Kalairajah // Skeletal. Radiol. – 2011. – Vol. 41, N 5. – P. 493-501.
56. Anderl, J.N. Role of Nutrient limitation and stationary-phase existence in klebsiella pneumoniae biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin / J.N. Anderl, J. Zahller, F. Roe, P.S. Stewart // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – Vol. 47. – P. 1251.
57. Antti-Poika, L. Hip arthroplasty infection. Current concepts / L. Antti-Poika, G. Josefsson, Y. Konttinen [et al.] // Acta Orthop. Scand. – 1990. – Vol. 61, N 2. – P. 163-169.
58. Athanasou, N.A. Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty / N.A. Athanasou, R. Pandey, R. De Steiger [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1995. – Vol. 77-B, N 1. – P. 28-33.
59. Atkins, B.L. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group / B.L. Atkins, N. Athanasou, J.J. Deeks [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 2932-2939.
60. Banit, D.M. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty / D.M. Banit, H. Kaufer, J.M. Hartford // Clin. Orthop. – 2002. – N 401. – P. 230-238.

- 61.Barberan, J. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients / J. Barberan, L. Aguilar, G. Carroquino [et al.] // *Am. J. Med.* 2006. – Vol. 119. – P. 993.
- 62.Barrack, R.L. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty / R.L. Barrack, W.H. Harris // *J. Bone Joint Surg.* – 1993.– Vol. 75-A. – P. 66-76.
63. Bauer, T.W. Diagnosis of periprosthetic infection / T.W. Bauer, J. Parvizi, N. Kobayashi, V. Krebs // *J. Bone Joint Surg.* – 2006. – Vol. 88-A. – P. 869-882.
- 64.Berbari, E.F. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study / E.F. Berbari, A.D. Hanssen, M.C. Duffy [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – P. 1247-1254.
- 65.Berbari, E.F. Culture-negative prosthetic joint infection / E.F. Berbari, C. Marculescu, I. Sia [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1113.
- 66.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.* – 2013. – Vol. 471, N 2. – P. 510-518.
- 67.Berry, D.J. The use of bone allografts in two-stage reconstruction after failure of hip replacements due to infection / D.J. Berry, H.P. Chandler, D.T. Reilly // *J. Bone Joint Surg.* – 1991. – Vol. 73-A. – P. 1460-1468.
- 68.Birmingham, P. Simulated joint infection assessment by rapid detection of live bacteria with real-time reverse transcription polymerase chain reaction / P. Birmingham, J.M. Helm, P.A. Manner, R.S. Tuan // *J. Bone Joint Surg.* – 2003. – Vol. 90-A. – P. 602-608.
- 69.Blom, A.W. Infection after total hip arthroplasty: the Avon experience Taylor / A.W. Blom, A.H. Pattison G. [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2003. – Vol. 85-B. – P. 956-959.
- 70.Borriello, G. Oxygen limitation contributes to antibiotic tolerance of *pseudomonas aeruginosa* in biofilms / G. Borriello, E. Werner, F. Roe [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – P. 2659-2664.

- 71.Bozic, K.J. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States / K.J. Bozic, S.M. Kurtz, E. Lau [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2009. – Vol. 91. – P. 128-133.
- 72.Brandt, C.M. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention / C.M. Brandt, W.W. Sistrunk, M.C. Duffy [et al.] // Clin. Infect. Dis. – **1997.** – **Vol.** 24. – P. 914-919.
- 73.Buchholz, H.W. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts / H.W. Buchholz, R.A. Elson, K. Heinert // Clin. Orthop. – 1984. – N 190. – P. 96-108.
- 74.Burger, R.R. Implant salvage in infected total knee arthroplasty / R.R. Burger, T. Basch, C.N. Hopson // Clin. Orthop. – 1991. – N 273. – P. 105-112.
- 75.Cabrita, H.B. Prospective study of the treatment of infected hip arthroplasties with or without the use of an antibiotic-loaded cement spacer / H.B. Cabrita, A.T. Croci, O.P. De Camargo, A.L.L. M. De Lima // Clinics. – 2007. – Vol. 62, N 2. – P. 99–108.
- 76.Cahir, J.G. CT and MRI of hip arthroplasty / J.G. Cahir, A.P. Toms, T.J. Marshall [et al.] // Clin. Radiol. – 2007. – Vol. 62, N 12. – P. 1163–1171.
- 77.Callaghan, J.J. One-stage revision surgery of the infected hip: a minimum 10-year follow-up study / J.J. Callaghan, R.P. Katz, R.C. Johnston // Clin. Orthop. – 1999. – N 369. – P. 139-143.
- 78.Chacko, T.K. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses / T.K. Chacko, H. Zhuang, K. Stevenson [et al.] // Nucl. Med. Communications. – 2002. – Vol. 23, N 9. – P. 851-855.
- 79.Charnley, J. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip joint: with special reference to the bacterial content of the air of the operating room / J. Charnley, N. Eftekhari // Br. J. Surg. – 1969. – Vol. 56. – P. 641-649.
- 80.Charnley, J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room / J. Charnley // Clin. Orthop. – 1972. – N 87. – P. 167-187.

- 81.Charnley, J. Low-friction arthroplasty in congenital subluxation of the hip / J. Charnley, J.A. Feagin // Clin. Orthop. – 1973. – N 91. – P. 98–113
- 82.Choi, H.R. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? / H.R. Choi, F. von Knoch, D. Zurakowski [et al.] // Clin. Orthop. – 2011. – Vol. 469. – P. 961.
- 83.Cordero-Ampuero, J. Results after late polymicrobial, gram-negative, and methicillin-resistant infections in knee arthroplasty / J. Cordero-Ampuero, J. Esteban, E. García-Rey // Clin. Orthop. – 2010. – Vol. 468, N 5. – P. 1229-1236.
- 84.Costerton, J.W. Bacterial biofilms in nature and disease / J.W. Costerton, K.J. Cheng, G.G. Geesey [et al.] // Ann. Rev. Microbiol. – 1987. – Vol. 41. – P. 435-464.
- 85.Coventry, M.B. Treatment of infections occurring in total hip surgery / M.B. Coventry // Orthop. Clin. North. Am. – 1975. – Vol. 6, N 4. – P. 991-1003.
- 86.Cram, P. Clinical characteristics and outcomes of Medicare patients undergoing total hip arthroplasty / P. Cram, X. Lu, P.J. Kaboli [et al.] // JAMA. – 2011. –Vol. 305, N 15. – P. 1560.
- 87.Crockarell, J.R. Treatment of infection with débridement and retention of the components following hip arthroplasty / J.R. Crockarell, A.D. Hanssen, D.R. Osmon, B.F. Morrey // J. Bone Joint Surg. – 1998. – Vol. 80-A. –P. 1306-1313.
- 88.Cuckler, J.M. The infected total knee: management options / J.M. Cuckler // J. Arthroplasty. – 2005. –Vol. 20. – P. 33.
- 89.Cyteval, C. Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging / C. Cyteval, V. Hamm, M.P. Sarrabere [et al.] // Radiology. – 2002 – Vol. 224, N 2. – P. 477-483.
- 90.Dalstrom, D.J. Time-dependent contamination of opened sterile operating-room trays / D.J. Dalstrom, I. Venkatarayappa, A.L. Manternach [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2008. – Vol. 90-A. – P. 1022-1025.
- 91.D'Angelo, F. Two-stage revision surgery to treat an infected hip implant. A comparison between a custom-made spacer and a pre-formed one / F. D'Angelo,

- L. Negri, G. Zatti, F.A. Grassi // *Chir. Organi Mov.* – 2005. – Vol. 90, N 3. – P. 271-279.
- 92.D'Angelo, F. The use of a preformed spacer in two-stage revision of infected hip arthroplasties / F. D'Angelo, L. Negri, T. Binda [et al.] // *Musculoskelet. Surg.* – 2011. – Vol. 95, N 2. – P. 115-120.
- 93.Darouiche, R.O. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence / R.O. Darouiche // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1567-1572.
- 94.Darouiche, R. Treatment of infections associated with surgical implants / R.O. Darouiche // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1422-1429.
- 95.Deirmengian, C. Limited success with pen debridement and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty / R.O. Darouiche, J. Greenbaum, P.A. Lotke [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2003. – Vol. 18, N 7 Suppl. 1. – P. 22.
- 96.Del Pozo, J.L. Infection associated with prosthetic joints / J.L. Del Pozo, R. Patel // *N. Eng. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, N 8. – P. 787-794.
- 97.DeLee, J.S. Radiologic demarcation of cemented sockets in total hip replacement / J.S. DeLee, J. Charnley // *Clin. Orthop.* – 1976. – Vol. 121. – P. 20–32.
- 98.Della Valle, C.J. The role of intraoperative Gram stain in revision total joint arthroplasty / C.J. Della Valle, D.M. Scher, Y.H. Kim [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 1999. – Vol. 14. – P. 500-504.
- 99.Demirkol, M.O. ⁹⁹Tc(m)-polyclonal IgG scintigraphy in the detection of infected hip and knee prostheses / M.O. Demirkol, I. Adalet, S.N. Unal [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 1997. – Vol. 18. – P. 543-548.
100. Deyo, R.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases / R.A. Deyo, D.C. Cherkin, M.A. Ciol // *J. Clin. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45, N 6. – P. 613.
101. Diwanji, S.R. Two-stage reconstruction of infected hip joints / S.R. Diwanji, I.K. Kong, Y.H. Park [et al.] // *J Arthroplasty.* – 2008. – Vol. 23, N 5. – P. 656-661.

102. Donald, R.M. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R.M. Donald, J.W. Costerton // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, N 2. P. – P. 167-193.
103. Durbhakula, S.M. Spacer endoprosthesis for the treatment of infected total hip arthroplasty / S.M. Durbhakula, J. Czajka, M.D. Fuchs, R.L. Uhl // J. Arthroplasty. – 2004. – Vol. 19, N 6. – P. 760-767.
104. Elson, R.A. Exchange arthroplasty for infection: perspectives from the United Kingdom / R.A. Elson S.M. Durbhakula // Orthop. Clin. North Am. – 1993. – Vol. 24. – P. 761-767.
105. Esteban, J. PCR-hybridization after sonication improves diagnosis of implant-related infection / J. Esteban, N. Alonso-Rodriguez, G. del-Prado [et al.] // Acta Orthop. – 2012. – Vol. 83. – P. 299–304.
106. Evans, R.P. Successful treatment of total hip and knee infection with articulating antibiotic components a modified treatment method / R.P. Evans // Clin. Orthop. – 2004. – N 427. – P. 37-46.
107. Fehring, T.K. Cementless fixation in 2-stage reimplantation for periprosthetic sepsis / T.K. Fehring, T.F. Calton, W.L. Griffin // J. Arthroplasty. – 1999. – Vol. 14. – P. 175-181.
108. Fehring, T.K. Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint arthroplasty / T.K. Fehring, J.A. McAlister // Clin. Orthop. – 1994. – N 304. – P. 229-237.
109. Fei, J. Antibiotic-impregnated cement spacer versus antibiotic irrigating metal spacer for infection management after THA / J. Fei, G.D. Liu, H.J. Yu [et al.]. // Orthopedics. – 2011. – Vol. 34, N 3. – P. 172.
110. Feldman, D.S. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty / D.S. Feldman, J.H. Lonner, P. Desai [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1995. – Vol. 77-A, N 12. – P. 1807.
111. Fernandez, M.C. Blood transfusion and postoperative infection in orthopedic patients / M.C. Fernandez, M. Gottlieb, J.E. Menitove // Transfusion. – 1992. – Vol. 32. – P. 318-322.

112. Fink, B. Two-stage cementless revision of infected hip endoprostheses / B. Fink, A. Grossmann, M. Fuerst [et al.] // Clin. Orthop. – 2009. – Vol. 467, N 7. – P. 1848-1858.
113. Fitzgerald, R.H. Jr. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty / R.H. Fitzgerald Jr., D.R. Nolan, D.M. Ilstrup [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1977. – Vol. 59-A. – P. 847-855.
114. Fitzgerald, R.H. Jr. Total hip arthroplasty sepsis: prevention and diagnosis / R.H. Fitzgerald Jr. // Orthop. Clin. North Am. – 1992. – Vol. 23. – P. 259-264.
115. Fleck, E.E. An articulating antibiotic spacer controls infection and improves pain and function in a degenerative septic hip / E.E. Fleck, M.J. Spangehl, V.R. Rapuri, C.P. Beauchamp // Clin. Orthop. – 2011. – Vol. 469, N 11. – P. 3055-3064.
116. Fulkerson, E. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites / E. Fulkerson, C.J. Valle, B. Wise [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2006. – Vol. 88-A. – P. 1231-1237.
117. Furnary, A.P. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures / A.P. Furnary, K.J. Zerr, G.L. Grunkemeier, A. Starr // Ann. Thorac. Surg. – 1989. – Vol. 67. – P. 352-360.
118. Garvin, K.L. Palacos gentamicin for the treatment of deep periprosthetic hip infections / K.L. Garvin, B.G. Evans, E.A. Salvati, B.D. Brause // Clin. Orthop. – 1994. – N 298. – P. 97-105.
119. Garvin, K.L. Infection after total hip arthroplasty: past, present, and future / K.L. Garvin, A.D. Hanssen // J. Bone Joint Surg. – 1995. – Vol. 77-A. – P. 1576-1588.
120. Garvin, K.L. Emerging antibiotic-resistant bacteria. Their treatment in total joint arthroplasty / K.L. Garvin, S.H. Hinrichs, J.A. Urban // Clin. Orthop. – 1999. – N 369. – P. 110-122.

121. Gemmel, F. Prosthetic joint infections: radio-nuclide state-of-the-art Imaging / F. Gemmel, H. Van den Wyngaert, C. Love [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – P. 892-909.
122. Gherini, S. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty / S. Gherini, B.K. Vaughn, A.V. Lombardi Jr., T.H. Mallory // *Clin. Orthop.* – 1993. – N 293. – P. 188-195.
123. Goldman, R.T. 2-Stage reimplantation for infected total knee replacement / R.T. Goldman, G.R. Scuderi, J.N. Insall // *Clin. Orthop.* – 1996. – N 331. – P. 118.
124. Gomez, C.R. The aging innate immune system / C.R. Gomez, E.D. Boehmer, E.J. Kovacs // *Curr. Opin. Immunol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 457-462.
125. Greene, K.A. Preoperative nutritional status of total joint patients: relationship to postoperative wound complications / K.A. Greene, A.H. Wilde, B.N. Stulberg // *J. Arthroplasty*. – 1991. – Vol. 6. – P. 321-325.
126. Gristina, A.G. Total joint replacement and sep-sis / A.G. Gristina, J. Kolkin // *J. Bone Joint Surg.* – 1983. – Vol. 65-A, N 1. – P. 128-134.
127. Gristina, A.G. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis / A.G. Gristina, J.W. Costerton // *J. Bone Joint Surg.* – 1985. – Vol. 67-A, N 2. – P. 264.
128. Gruen, T.A. "Modes of failures" of cemented stem-type femoral component: a radiographic analysis of loosening / T.A. Gruen, G.M. McNiece, H.C. Amstutz // *Clin. Orthop.* – 1979. – Vol. 141. – P. 17-27.
129. Haddad, F.S. Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection / F.S. Haddad, S.K. Muirhead-Allwood, A.R. Manktelow, I. Bacarese-Hamilton // *J. Bone Joint Surg.* – 2000. – Vol. 82-B, N 5. – P. 689-694.
130. Hanssen, A.D. Prevention of deep periprosthetic joint infection / A.D. Hanssen, D.R. Osmon, C.L. Nelson // *Instr. Course Lect.* – 1997. – Vol. 46. – P. 555-567.

131. Hanssen, A.D. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty / A.D. Hanssen, J.A. Rand // Instr. Course Lect. – 1999. – Vol. 48. – P. 111-122.
132. Hanssen, A.D. Evaluation of a staging system for infected hip arthroplasty / A.D. Hanssen, D.R. Osmon // Clin. Orthop. – 2002. – N 403. – P. 16-22.
133. Hanssen, A.D. Treatment of the infected hip replacement / A.D. Hanssen, M.J. Spangehl // Clin. Orthop. – 2004. – N 420. – P. 63-71.
134. Hartman, M.B. Periprosthetic knee sepsis. The role of irrigation and debridement / M.B. Hartman, T.K. Fehring, L. Jordan [et al.] // Clin. Orthop. – 1991. – N 273. – P. 113-118.
135. Hayter, C.L. MRI after arthroplasty: comparison of MAVRIC and conventional fast spin-echo techniques / C.L. Hayter, M.F. Koff, P. Shah [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2011. – Vol. 197, N 3. – P. W405–W411.
136. Hofmann, A.A. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2- to 12-year experience / A.A. Hofmann, T. Goldberg, A.M. Tanner [et al.] // Clin. Orthop. – 2005. – N 430. – P. 125.
137. Hofmann, A.A. Ten-year experience using an articulating antibiotic cement hip spacer for the treatment of chronically infected total hip / A.A. Hofmann, T.D. Goldberg, A.M. Tanner, T.M. Cook // J. Arthroplasty. – 2005. – Vol. 20, N 7. – P. 874-879.
138. Hope, P.G. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci / P.G. Hope, K.G. Kristinsson, P. Norman, R.A. Elson // J. Bone Joint Surg. – 1989. – Vol. 71-B. – P. 851-855.
139. Hsieh, P.H. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis / P.H. Hsieh, C.H. Shih, Y.H. Chang [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2004. – Vol. 86-A, N 9. – P. 1989-1997.
140. Hsieh, P.H. Treatment of deep infection of the hip associated with massive bone loss: two-stage revision with an antibiotic-loaded interim cement prosthesis

- followed by reconstruction with allograft / P.H. Hsieh, C.H. Shih, Y.H. Chang [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2005. – Vol. 87-B. – P. 770-775.
141. Iorio, R. Cemented revision of failed total hip arthroplasty. Survivorship analysis / R. Iorio, N.S. Eftekhari, S. Kobayashi, R.P. Grelsamer // Clin. Orthop. – 1995. – N 316. – P. 121-130.
 142. Iorio, R. Orthopaedic surgeon workforce and volume assessment for total hip and knee replacement in the United States: preparing for an epidemic / R. Iorio [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2008. – Vol. 90-A, N 7. – P. 1598–605
 143. Ip, D. Implications of the changing pattern of bacterial infections following total joint replacements / D. Ip, S.K. Yam, C.K. Chen // J. Orthop. Surg. (Hong Kong). – 2005. – Vol. 13. – P. 125-130.
 144. Jackson, W.O. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements / W.O. Jackson, T.P. Schmalzried // Clin. Orthop. – 2000. – N 381. – P. 101-105.
 145. Jahoda, D. A cannulated articulating spacer – a functional implant for treatment of infected hip joint prostheses / D. Jahoda, A. Sosna, I. Landor [et al.] // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech. – 2004. – Vol. 71, N 2. – P. 73-79.
 146. Johnston, D.H. Rate of bacterial recolonization of the skin after preparation: four methods compared / D. Jahoda, J.A. Fairclough, E.M. Brown, R. Morris // Br. J. Surg. – 1987. – Vol. 74. – P. 64.
 147. Kamath, A.F. Staged custom, intramedullary antibiotic spacers for severe segmental bone loss in infected total hip arthroplasty / A.F. Kamath, O. Anakwenze, G.C. Lee, C.L. Nelson // Adv. Orthop. – 2011; 2011:398954. doi: 10.4061/2011/398954.
 148. Katz, J.N. Association of hospital and surgeon volume of total hip replacement with functional status and satisfaction three years following surgery / J.N. Katz, C.B. Phillips, J.A. Baron [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – P. 560-568.

149. Kim, Y.H. Total hip arthroplasty in adult patients who had childhood infection of the hip / Y.H. Kim, S.H. Oh, J.S. Kim // J. Bone Joint Surg. – 2003. – Vol. 85-A. – P. 198-204.
150. Kitamura, N. Characteristics of pelvic osteolysis on computed tomography after total hip arthroplasty / N. Kitamura, S.B. Leung, C.A. Engh Sr. // Clin. Orthop. – 2005. – N 441. – P. 291-297.
151. Kraay, M.J. Cementless two-staged total hip arthroplasty for deep periprosthetic infection / M.J. Kraay, V.M. Goldberg, S.J. Fitzgerald [et al.] // Clin. Orthop. – 2005. – N 441. – P. 243-249.
152. Kurtz, S. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002 / S. Kurtz, F. Mowat, K. Ong [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2005. – Vol. 87-A. – P. 1487-1497.
153. Kurtz, S.M. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States / S.M. Kurtz, Lau E., Schmier J. [et al.] // J. Arthroplasty. – 2008. – Vol. 23, N 7. – P. 984.
154. Lachiewicz, P.F. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty: clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture / P.F. Lachiewicz, G.D. Rogers, Thomason H.C. // J. Bone Joint Surg. – 1996. – Vol. 78-A. – P.749-754.
155. Lecuire, F. Revision of infected total hip prosthesis by explantation reimplantation with noncemented prosthesis. 57 case reports / F. Lecuire, M. Collodel, M. Basso [et al.] // Rev. Chir. Orthop. – 1999. – Vol. 85, N 4. – P. 337-348.
156. Lennard, T.W. The influence of surgical operations on components of the human immune system / T.W. Lennard, B.K. Shenton, A. Borzotta [et al.] // Br. J. Surg. – 1985. – Vol. 72. – P. 771-776.
157. Leone, S. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections / S. Leone, S. Borre, A. Monforte [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 14, Suppl. 4. – S67-77.

158. Leung, F. Two-stage total hip arthroplasty: how oftenoes it control methicillin-resistant infection? / F. Leung, C.J. Richards, D.S. Garbuz [et al.] // Clin. Orthop. – 2011. – Vol. 469, N 4. – P. 1009-1015.
159. Levine, B.R. Use of the extended trochanteric osteotomy in treating prosthetic hip infection / B.R. Levine, C.J. Della Valle, M. Hamming [et al.] // J. Arthroplasty. – 2009. – Vol. 24. – P. 49-55.
160. Levitsky, K.A. Evaluation of the painful prosthetic joint: relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration / K.A. Levitsky, W.J. Hozack, R.A. Balderston [et al.] // J. Arthroplasty. 1991. – Vol. 6, N 3. – P. 237-244.
161. Levy, P.Y. The role of molecular diagnostics in implant-associated bone and joint infection / P.Y. Levy, F. Fenollar // Clin. Microbiol. Infection. – 2012 – Vol. 18. – P. 1168-1175.
162. Lewis K. The riddle of biofilm resistance / K. Lewis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45. – P. 999-1007.
163. Lichstein, P. One-stage vs two-stage exchange/ T. Gehrke, A. Lombardi, C. Romano, I. Stockley, G. Babis, J. Bialecki, L. Bucsi, X. Cai, L. Cao, B. de Beaubien, J. Erhardt, S. Goodman, W. Jiranek, P. Keogh, D. Lewallen, P. Manner, W. Marczyński, JB. Mason, K. Mulhall, W. Paprosky, P. Patel, F. Piccaluga, G. Polkowski, L. Pulido, I. Stockley, J. Suarez, F. Thorey, R. Tikhilov, JD. Velazquez, H. Hinkler //J Arthroplasty.- 2014- Vol. 29. –P. 108-11.
164. Lidwell, O.M. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study / O.M. Lidwell, E.J. Lowbury, W. Whyte [et al.] // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 1982. – Vol. 285. – P. 10-14.
165. Lieberman, J.R. Treatment of the infected total hip arthroplasty with a two-stage reimplantation protocol / J.R. Lieberman, G.H. Callaway, E.A. Salvati [et al.] // Clin. Orthop. – 1994. – N 301. – P. 205-212.
166. Lonner, J.H. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty / J.H. Lonner,

- P. Desai, P.E. Dicesare [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1996. – Vol. 78-A. – P. 1553-1558.
167. Love, C. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18 F-FDG and 111in-labeled leukocyte/ 99m Tc-sulfur colloid marrow imaging / C. Love, S.E. Marwin, M.B. Tomas [et al.] // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45, N 11. – P. 1864-1871.
 168. Malekzadeh, D. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection / D. Malekzadeh, D.R. Osmon, B.D. Lahr [et al.] // Clin. Orthop. – 2010. – N 468. – P. 2039.
 169. Marin, M. Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic joint infection / M. Marin, J.M. Garcia-Lechuz, P. Alonso [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50, N 3. – P. 583-589.
 170. Marchant, M.H. Jr. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty / M.H. Marchant Jr., N.A. Viens, C. Cook [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2009. – Vol. 91-A. – P. 1621-1629.
 171. Marculescu, C.E. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components / C.E. Marculescu, E.F. Berbari, A.D. Hanssen [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. – P. 471.
 172. Marotte, J.H. Infection rate in total hip arthroplasty as a function of air cleanliness and antibiotic prophylaxis: 10-year experience with 2,384 cementless Lord madreporic prostheses / J.H. Marotte, G.A. Lord, J.P. Blanchard [et al.] // J. Arthroplasty. – 1987. – Vol. 2. – P. 77-82.
 173. Masri, B.A. Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty / B.A. Masri, K.P. Panagiotopoulos, N.V. Greidanus [et al.] // J. Arthroplasty. – 2007. – Vol. 22, N 1. – P. 72-78.
 174. Mathur, T. Adverse effect of staphylococci slime on in vitro activity of glycopeptides / T. Mathur, S. Singhal, S. Khan [et al.] // Jpn. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 58. – P. 353-357.

175. Matthews, P.C. Diagnosis and management of prosthetic joint infection / P.C. Matthews, A.R. Berendt, M.A. McNally, I. Byren // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b1773.
176. McDonald, D.J. Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection / D.J. McDonald R.H. Fitzgerald Jr., D.M. Ilstrup // *J. Bone Joint Surg.* – 1989. – Vol. 71-A. – P. 828-834.
177. McKenna, P.B. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics / P.B. McKenna, K. O'Shea, E.L. Masterson // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2009. – Vol. 129, N 4. – P. 489-494.
178. Meehan, A.M. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis / A.M. Meehan, D.R. Osmon, M.C. Duffy [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 845.
179. Meermans, G. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? / G. Meermans, F.S. Haddad // *Clin. Orthop.* – 2010. – N 468. – P. 1410.
180. Menon, T.J. Charnley low-friction arthroplasty in diabetic patients / T.J. Menon, D. Thjellesen, B.M. Wroblewski // *J. Bone Joint Surg.* – 1983. – Vol. 65-B. – P. 580-581.
181. Miller, T.T. Imaging of hip arthroplasty / T.T. Miller // *Semin. Musculoskel. Radiol.* – 2006. – Vol. 10, N 1. – P. 30-46.
182. Mirra, J.M. The pathology of failed total joint arthroplasty / J.M. Mirra, R.A. Marder, H.C. Amstutz // *Clin. Orthop.* – 1982. – N 170. – P. 175-183.
183. Mittal, Y. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms / Y. Mittal, T.K. Fehring, A. Hanssen [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2007. – Vol. 89-A, N 6. – P. 1227.
184. Miyamae, Y. Quantitative evaluation of periprosthetic infection by real-time polymerase chain reaction: a comparison with conventional methods / Y. Miyamae, W. Inaba, N. Kobayashi [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 74. – P. 125-130.

185. Moeckel, B. Total hip arthroplasty in patients with diabetes mellitus / B. Moeckel, M.H. Huo, E.A. Salvati, P.M. Pellicci // *J. Arthroplasty*. – 1993. – Vol. 8. – P. 279-284.
186. Mont, M.A. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty / M.A. Mont, B. Waldman, C. Banerjee [et al.] // *J. Arthroplasty*. – 1997. – Vol. 12. – P. 426-433.
187. Morray, B.F. (ed). Joint replacement arthroplasty. 3rd ed. / B.F. Morray. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2003. – 919 p.
188. Morshed, S. Extended trochanteric osteotomy for 2-stage revision of infected total hip arthroplasty / S. Morshed, G.R. Huffman, M.D. Ries // *J. Arthroplasty*. – 2005. – Vol. 20, N 3. – P. 294-301.
189. Mortazavi, S.J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure / S.J. Mortazavi, D. Vegari, A. Ho [et al.] // *Clin. Orthop*. – 2011. – Vol. 469, N 11. – P. 3049.
190. Nair, P.N. Building biofilms in vital host tissues: a survival strategy of *Actinomyces radicidentis* / P.N. Nair, M. Brundin, G. Sundqvist, U. Sjögren // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. – 2008. – Vol. 106, N 4. – P. 595-603.
191. Namba, R.S. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients / R.S. Namba, L. Paxton, D.C. Fithian, M.L. Stone // *J. Arthroplasty*. 2005. – Vol. 20, N 7 Suppl. 3. – P. 46-50.
192. Nasser, S. Direct exchange arthroplasty in 30 septic total hip replacements without recurrent infection / S. Nasser, Y. Lee, H. Amstutz // *Orthop. Trans*. 1989. – Vol. 13. – P. 519.
193. Nasser, S. Prevention and treatment of sepsis in total hip replacement surgery / S. Nasser // *Orthop. Clin. North Am*. – 1992. – Vol. 23. – P. 265-277.
194. Nelson, J.P. Clean room operating rooms / J.P. Nelson, A.R. Glassburn, R.D. Talbott, J.P. McElhinney // *Clin. Orthop*. – 1973. – N 96. – P. 179-187.

195. Nelson, J.P. Horizontal flow operating room clean rooms / J.P. Nelson, Glassburn A.R. Jr., Talbott R.D., McElhinney J.P. // *Cleve Clin. Q.* – 1973. – Vol. 40. – P. 191-202.
196. Nelson, C.L. Prevention of sepsis / J.P. Nelson // *Clin. Orthop.* – 1987. – N 222. – P. 66-72.
197. Nestor, B.J. The use of porous prostheses in delayed reconstruction of total hip replacements that have failed because of infection / B.J. Nestor, A.D. Hanssen, R. Ferrer-Gonzalez, R.H. Fitzgerald Jr. // *J. Bone Joint Surg.* – 1994. – Vol. 76-A. – P. 349-359.
198. Neumann, D.R. Two-stage cementless revision of late total hip arthroplasty infection using a premanufactured spacer / D.R. Neumann, T. Hofstaedter, C. List, U. Dorn // *J. Arthroplasty.* – 2012. – Vol. 27, N 7. – P. 1397-401.
199. Osmon, D.R. Infectious Diseases Society of America. Executive summary: 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. 1-10.
200. Ostlere, S. How to image metal-on-metal prostheses and their complications / S. Ostlere // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197, N 3. – P. 558-567.
201. Pandey, R. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service / R. Pandey, A.R. Berendt, N.A. Athanasou // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2000. – Vol. 120, N 10. – P. 570.
202. Paprosky, W.G. Component removal in revision total hip arthroplasty / W.G. Paprosky, S.H. Weeden, J.W. Bowling Jr. // *Clin. Orthop.* – 2001. – N 393. – P. 181-193.

203. Parvizi, J. Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients: an alarming rate of early failure / J. Parvizi, T.A. Sullivan, M.W. Pagnano [et al.] // J. Arthroplasty. – 2003. – Vol. 18. – P. 259-264.
204. Parvizi, J. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon / J. Parvizi, K. Azzam, E. Ghanem [et al.] // Clin. Orthop. – 2009. – Vol. 467, N 7. – P. 1732.
205. Parvizi, J. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection / J. Parvizi, Adeli B., Zmistowski B. [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2012. – Vol. 18-A, N 94(14). – P. e104.
206. Pfahler, M. Evaluation of imaging in loosening of hip arthroplasty in 326 consecutive cases / M. Pfahler, C. Schidlo, H.J. Refior // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 1998. – Vol. 117, N 4-5. – P. 205-207.
207. Phillips, C.B. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement / C.B. Phillips, J.A. Barrett, E. Losina [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2003. – Vol. 85-A. – P. 20-26.
208. Phillips, J.E. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey / C.B. Phillips, T.P. Crane, M. Noy [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2006. – Vol. 88-B. – P. 943-948.
209. Pieringer, H. Cementless total hip arthroplasty in patients older than 80 years of age / H. Pieringer, G. Labek, V. Auersperg, N. Bohler // J. Bone Joint Surg. – 2003. – Vol. 85-B. – P. 641-645.
210. Poss, R. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty / R. Poss, T.S. Thornhill, F.C. Ewald [et al.] // Clin. Orthop. – 1984. – N 182. – P. 117-126.
211. Pulido, L. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors / L. Pulido, E. Ghanem, A. Joshi [et al.] // Clin. Orthop. – 2008. – N 466. – P. 1710-1715.

212. Rand, J.A. Alternatives to reimplantation for salvage of the total knee arthroplasty complicated by infection / J.A. Rand // J. Bone Joint Surg. –1993. – Vol. 75-A. – P. 282.
213. Raut, V.V. One-stage revision of infected total hip replacements with discharging sinuses / V.V. Raut, P.D. Siney, B.M. Wroblewski // J. Bone Joint Surg. – 1994. –Vol. 76-B. – P. 721-724.
214. Reinartz, P. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning / P. Reinartz, T. Mumme, B. Hermanns [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2005. – Vol. 87-B. – P. 465-470.
215. Reing, C.M. Differential bone-scanning in the evaluation of a painful total joint replacement / C.M. Reing, P.F. Richin, P.I. Kenmore // J. Bone Joint Surg. – 1979. – Vol. 61-A. – P. 933-936.
216. Retpen, J.B. Unsatisfactory results after repeated revision of hip arthroplasty. 61 cases followed for 5 (1-10) years / J.B. Retpen, J.E. Varmarken, N.D. Rock, J.S. Jensen // Acta Orthop. Scand. – 1992. – Vol. 63. – P. 120-127.
217. Ritter, M.A. Retrospective evaluation of an iodophor-incorporated antimicrobial plastic adhesive wound drape / M.A. Ritter, E.D. Campbell // Clin. Orthop. – 1988. – N 228. – P. 307-308.
218. Ritter, M.A. Operating room environment / M.A. Ritter // Clin. Orthop. – 1999. – N 369. – P. 103-109.
219. Roberts, M.E. Modeling antibiotic tolerance in biofilms by accounting for nutrient limitation / M.E. Roberts, P.S. Stewart // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48. – P. 48-52.
220. Romanò, C.L. Two-stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study / C.L. Romanò, D. Romanò, E. Meani [et al.] BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 129.
221. Romanò, C.L. Preformed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. Long-term results / C.L. Romanò, D.

- Romanò, A. Albisetti, E. Meani // *Hip Int.* – 2012. – Vol. 22, Suppl. 8. – P. S46-53.
222. Rubin, R. Infected total hip replacement after dental procedures / R. Rubin, E.A. Salvati, R. Lewis // *Oral. Surg. Oral Med. Oral. Pathol.* – 1976. – Vol. 41. – P. 18-23.
223. Rudelli, S. One-stage revision of infected total hip arthroplasty with bone graft / S. Rudelli, D. Uip, E. Honda, A.L. Lima // *J. Arthroplasty.* – 2008. – Vol. 23, N 8. – P. 1165-1177.
224. Salgado, C.D. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections / C.D. Salgado, S. Dash, J.R. Cantey [et al.] // *Clin. Orthop.* – 2007. – N 461. – P. 48-53.
225. Salvati, E.A. Reimplantation in infection: a 12-year experience / E.A. Salvati, K.M. Chekofsky, B.D. Brause, P.D. Wilson Jr. // *Clin. Orthop.* – 1982. – N 170. – P. 62-75.
226. Sanzen, L. Revision operations on infected total hip arthroplasties. Two- to nine-year follow-up study / L. Sanzen, A.S. Carlsson, G. Josefsson, L.T. Lindberg // *Clin. Orthop.* – 1988. – N 229. – P. 165-172.
227. Schafroth, M. Total hip replacement / M. Schafroth, W. Zimmerli, M. Brunazzi, P.E. Ochsner // *Infections.* – Berlin: Springer-Verlag, 2003. – P. 65-90.
228. Schinsky, M.F. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty / M.F. Schinsky, C.J. Della Valle, S.M. Sporer, W.G. Paprosky // *J. Bone Joint Surg.* – 2008. – Vol. 90-A. – P. 1869-1875.
229. Schmalzried, T.P. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty: the significance of hematogenous and recurrent infections / T.P. Schmalzried, H.C. Amstutz, M.K. Au, F.J. Dorey // *Clin. Orthop.* – 1992. – N 280. – P. 200-207.
230. Schoifet, S.D. Treatment of infection after total knee arthroplasty by debridement with retention of the components / S.D. Schoifet, B.F. Morrey // *J. Bone Joint Surg.* — 1990. – Vol. 72-A. – P. 1383.

231. Sendi, P. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection / P. Sendi, M. Rohrbach, P. Graber [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43, N 8. – P. 961.
232. Senthil, S. Infection in total hip replacement: meta-analysis / S. Senthil, J.T. Munro, R.P. Pitto // Int. Orthop. – 2011. – Vol. 35, N 2. – P. 253-260.
233. Sherrell, J.C. The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and débridement for periprosthetic knee infection / J.C. Sherrell, T.K.Fehring, S. Odum [et al.] // Clin. Orthop. – 2011. – Vol. 469, N 1. – P. 18.
234. Shukla, S. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection / S. Shukla, J.P. Ward, M.C. Jacofsky [et al.] // J. Arthroplasty. – 2010. – Vol. 25, N 6 Suppl. – P. 87-91.
235. Singh, R. Penetration of antibiotics through Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms / R. Singh, P. Ray, A. Das, M. Sharma // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol. 65. – P. 1955-1958.
236. Sofka, C.M. Current applications of advanced cross-sectional imaging techniques in evaluating the painful arthroplasty / C.M. Sofka // Skeletal Radiology. – 2007. – Vol. 36, N 3. – P. 183-193.
237. Spangehl, M.J. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties / M.J. Spangehl, B.A. Masri, J.X. O'Connell, C.P. Duncan // J. Bone Joint Surg. – 1999. – Vol. 81-A. – P. 672-683.
238. Steckelberg, J. Prosthetic joint infections / J.M. Steckelberg, D.R. Osmon // Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. – Washington: American Society for Microbiology, 2000. – P. 173-209.
239. Stein, A. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) / A. Stein, J.F. Bataille, M. Drancourt [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1998. – Vol. 42. – P. 3086-3091

240. Steinberg, J.P. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors / J.P. Steinberg, B.I. Braun, W.C. Hellinger [et al.] // *Ann. Surg.* 2009. – Vol. 250. – P. 10-16.
241. Stewart, P.S. Diffusion in biofilms / P.S. Stewart // *J. Bacteriol.* – 2003. – Vol. 185. – P. 485-491.
242. Strange-Vognsen, H.H. Bacteriologic contamination of suction tips during hip arthroplasty / H.H. Strange-Vognsen, B. Klareskov // *Acta Orthop. Scand.* – 1988. – Vol. 59. – P. 410–411.
243. Stumpe, K.D.M. FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy / K.D.M. Stumpe, H.P. Nötzli, M. Zanetti [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 231, N 2. – P. 333-341.
244. Sullivan, P.M. Late infection after total hip replacement, caused by an oral organism after dental manipulation: a case report / P.M. Sullivan, R.C. Johnston, S.S. Kelley // *J. Bone Joint Surg.* – 1990. – Vol. 72-A. – P. 121-123.
245. Sunday, J.M. Complications of joint arthroplasty in patients with end-stage renal disease on hemodialysis / J.M. Sunday, J.T. Guille, J.S. Torg // *Clin. Orthop.* – 2002. – N 397. – P. 350-355.
246. Surin, V.V. Infection after total hip replacement. With special reference to a discharge from the wound / V.V. Surin, K. Sundholm, L. Backman // *J. Bone Joint Surg.* – 1983. – Vol. 65-B, N 4. – P. 412-418.
247. Taljanovic, M.S. Joint arthroplasties and prostheses / M.S. Taljanovic, M.D. Jones, T.B. Hunter [et al.] // *Radiographics.* – 2003. – Vol. 23, N 5. – P. 1295-1314.
248. Tang, W.M. Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty / W.M. Tang K.Y. Chiu, T.P. Ng [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2003. – Vol. 18. – P. 714-718.

249. Tannenbaum, D.A. Infection around joint replacements in patients who have a renal or liver transplantation / D.A. Tannenbaum L.S. Matthews, J.C. Grady-Benson // J. Bone Joint Surg. – 1997. – Vol. 79-A. – P. 36-43.
250. Tattevin, P. Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? / P. Tattevin, A.C. Cremieux, P. Pottier [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 29. – P. 292.
251. Teeny, S.M. Treatment of infected total knee arthroplasty. Irrigation and debridement versus two-stage reimplantation / S.M. Teeny, L. Dorr, G. Murata [et al.] // J. Arthroplasty. – 1990. – Vol. 5. – P. 35.
252. Temmerman, O.P. Accuracy of diagnostic imaging techniques in the diagnosis of aseptic loosening of the femoral component of a hip prosthesis: a meta-analysis / O.P. Temmerman, P.G. Raijmakers, J. Berkhof [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2005. – Vol. 87-B, N 6. – P. 781-785.
253. Tigges, S. Hip arthroplasty: the role of plain radiographs in outpatient management / S. Tigges, J.R. Roberson, D.E. Cohen // Radiology. – 1995. – Vol. 194, N 1. – P. 73-75.
254. Toms, A.D. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty / A.D. Toms, Davidson D., Masri B.A., Duncan C.P. // J. Bone Joint Surg. – 2006. – Vol. 88-B. – P. 149-155.
255. Toms, A.P. MRI of early symptomatic metal-on-metal total hip arthroplasty: a retrospective review of radiological findings in 20 hips / A.P. Toms, T.J. Marshall, J. Cahir [et al.] // Clin. Radiol. – 2008. – Vol. 63, N 1. – P. 49-58.
256. Toulson, C. Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on "our institution's" experience from 1989 to 2003 / C. Toulson, S. Walcott-Sapp, J. Hur [et al.] // J. Arthroplasty. – 2009. – Vol. 24, N 7. – P. 1051-1060.
257. Trampuz, A. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection / A. Trampuz, K.E. Piper, M.J. Jacobson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, N 7. – P. 654-663.

258. Tsukayama, D.T. Infection after total hip arthroplasty a study of the treatment of one hundred and six infections / D.T. Tsukayama, R. Estrada, R.B. Gustilo // *J. Bone Joint Surg.* – 1996. – Vol. 78-A. – P. 512-523.
259. Tunney, M.M. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem / M.M. Tunney, S. Patrick, S.P. Gorman [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 1998. – Vol. 80-B, N 4. – P. 568.
260. Ure, K.J. Direct-exchange arthroplasty for the treatment of infection after total hip replacement. An average ten-year follow-up / K.J. Ure, H.C. Amstutz, S. Nasser [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 1998. – Vol. 80-A. – P. 961.
261. Vannini, P. Diabetes as pro-infective risk factor in total hip replacement / P. Vannini, A. Ciavarella, R. Olmi [et al.] // *Acta Diabetol. Lat.* – 1984. – Vol. 21. – P. 275-280.
262. Volin, S.J. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms / S.J. Volin, S.H. Hinrichs, K.L. Garvin // *Clin. Orthop.* – 2004. – N 427. – P. 94-100.
263. Wang, L. Mid-term effectiveness of two-stage hip prosthesis revision in treatment of infection after hip arthroplasty / L. Wang, Y. Hu, Z. Dai [et al.] // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* – 2011. – Vol. 25, N 6. – P. 646-649.
264. Wasielewski, R.C. Results of different surgical procedures on total knee arthroplasty infections / R.C. Wasielewski, R.M. Barden, A.G. Rosenberg // *J. Arthroplasty.* – 1996. – Vol. 11, N 8. – P. 931-938.
265. Wei, W. The second stage revision for infected total hip arthroplasty using antibiotic-loaded cement prosthesis / W. Wei, B.L. Kou, R.S. Ju, H.S. Lü // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 45, N 4. – P. 246-248.
266. Weigel, L.M. High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm / L.M. Weigel, R.M. Donlan, D.H. Shin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – P. 231-238.

267. White, L.M. Complications of total hip arthroplasty: MR imaging initial experience / L.M. White, J.K. Kim, M. Mehta [et al.] // Radiology. – 2000. – Vol. 215, N 1. – P. 254-262.
268. Whyte, W. A bacteriologically occlusive clothing system for use in the operating room / W. Whyte, P.V. Bailey, D.L. Hamblen [et al.] J. Bone Joint Surg. – 1983. – Vol. 65-B. – P. 502-506.
269. Wilson, M.G. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases / M.G. Wilson, K. Kelley, T.S. Thornhill // J. Bone Joint Surg. – 1990. – Vol. 72-A. – P. 878
270. Winkler, H. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics / H. Winkler Stoiber A., Kaudela K. [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2008. – Vol. 90-B, N 12. – P. 1580-1584.
271. Wroblewski, B.M. Urethral instrumentation and deep sepsis in total hip replacement / B.M. Wroblewski, H.J. del Sel // Clin. Orthop. – 1980. – N 146. – P. 209-212.
272. Wymenga, A. Cefuroxime for prevention of postoperative coxitis: one versus three doses tested in a randomized multicenter study of 2,651 arthroplasties / A. Wymenga, J. van Horn, A. Theeuwes [et al.] // Acta Orthop. Scand. – 1992. – Vol. 63. – P. 19-24.
273. Younger, S. The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip / S. Younger, C.P. Duncan, B.A. Masri, R.W. McGraw // J. Arthroplasty. – 1997. – Vol. 12, N 6. – P. 615-623.
274. Zheng, Z. Penetration of Rifampin through Staphylococcus epidermidis Biofilms / Z. Zheng, P.S. Stewart // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46. – P. 900-903.
275. Zhuang, H. The promising role of ¹⁸F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants / H. Zhuang, P.S. Duarte, M. Pourdehnad [et al.] // J. Nucl. Med. – 2001. – Vol. 42. – P. 44-48.

276. Zimmerli, W. Prosthetic-joint infections / W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, N 16. – P. 1645-1654.
277. Zimmerli, W. Infection and musculoskeletal conditions: prosthetic-joint-associated infections / W. Zimmerli // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 20. – P. 1045-1063.
278. Zimmerli, W. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections / W. Zimmerli, C. Moser // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 65, N 2. – P. 158-168.
279. Zou, Y.G. Two-stage revision for treatment of periprosthetic infection following hip arthroplasty / Y.G. Zou, Z.Q. Feng, J.S. Xing [et al.]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2011. – Vol. 31, N 4. – P. 690-693.