



Применение спейсера с медным покрытием для тотального замещения бедренной кости при рецидивирующей перипротезной инфекции: клинический случай

А.А. Белокобылов¹, Н.Д. Батпенев¹, С.С. Балгазаров¹, В.Д. Серикбаев¹, А.А. Крикливый¹, С.В. Плотников², А. Турлыбекулы³, Д.В. Римашевский⁴

¹ РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

² Восточно-Казахстанский государственный технический университет им. Д. Серикбаева, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан

³ Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

⁴ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. В литературе описаны единичные случаи применения эндопротезов, замещающих всю бедренную кость с тазобедренным и коленным суставами при перипротезной инфекции (ППИ). В них сообщается об обнадеживающих результатах у пациентов пожилого и старческого возраста. Мы представляем случай установки спейсера бедренной кости с медным покрытием пациентке 50 лет с многократными рецидивами ППИ и остеомиелитическим поражением всей бедренной кости. **Описание клинического случая.** Пациентке 40 лет после резекции проксимального отдела правой бедренной кости по поводу фиброзной остеодисплазии был установлен тотальный эндопротез тазобедренного сустава с замещением 15 см бедренной кости. В декабре 2010 г. (20 мес. после имплантации) развилась нестабильность бедренного компонента, была выполнена ревизия эндопротеза с цементированием ножки. Через 4 мес. в области послеоперационного рубца открылся свищ. Спустя еще 4 мес. произошел вывих головки эндопротеза. В сентябре 2011 г. эндопротез был удален, установлен однополюсный цементный спейсер. Конечность иммобилизована в кокситной гипсовой повязке. В предоперационном пунктате и перипротезных тканях был выявлен чувствительный к метициллину *S. epidermidis* (MSSE). Через 3 мес. (декабрь 2011 г.) выполнена реимплантация эндопротеза правого тазобедренного сустава (замещен дефект 25 см). Последовали 5 лет стойкой ремиссии ППИ. В ноябре 2016 г. произошел рецидив ППИ, эндопротез удален, установлен артикулирующий спейсер. В перипротезных тканях выявлена *P. aeruginosa*. На протяжении 2,5 лет у пациентки периодически открывались свищи. В августе 2019 г. миграция спейсера привела к межмышечковому перелому правой бедренной кости. В сентябре 2019 г. спейсер был удален, в окружавших его тканях выявлен MSSE. Установлен артикулирующий цементный спейсер на основе онкологического модульного тотального эндопротеза с медным покрытием. На каждом контрольном осмотре в течение года определяли содержание меди в крови, оно не превышало допустимых норм и составляло 900–1200 мкг/л. Локальных и системных побочных явлений не выявлено. Через 3 мес. после операции пациентка вышла на работу. Через 6 мес. открылся свищ по ходу послеоперационного рубца в нижней трети бедра с крайне скудным отделяемым. Через 1,5 года после операции функциональное состояние удовлетворительное. **Заключение.** Использование спейсера с медным покрытием на основе имплантата для тотального замещения бедренной кости с тазобедренным и коленным суставами у пациентки с многократными рецидивами ППИ позволило улучшить функцию конечности и снизить остроту инфекционного процесса. Локального либо системного токсического действия меди не выявлено.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, перипротезная инфекция, перипротезный перелом, артикулирующий спейсер, медное покрытие.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Белокобылов А.А., Батпенев Н.Д., Балгазаров С.С., Серикбаев В.Д., Крикливый А.А., Плотников С.В., Турлыбекулы А., Римашевский Д.В. Применение спейсера с медным покрытием для тотального замещения бедренной кости при рецидивирующей перипротезной инфекции: клинический случай. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(1):175-182. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-175-182>.

Cite as: Belokobylov A.A., Batpenov N.D., Balgazarov S.S., Serikbayev V.D., Krikliiviy A.A., Plotnikov S.V., Turlybekuly A., Rimashevskiy D.V. [Copper-Coated Spacer for Total Femoral Replacement in Recurrent Periprosthetic Joint Infection: A Case Report]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(1):175-182. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-175-182>.

Римашевский Денис Владимирович / Denis V. Rimashevskiy; e-mail: drimashe@yandex.ru

Рукопись поступила/Received: 04.09.2020. Принята в печать/Accepted for publication: 21.01.2021.

© Белокобылов А.А., Батпенев Н.Д., Балгазаров С.С., Серикбаев В.Д., Крикливый А.А., Плотников С.В., Турлыбекулы А., Римашевский Д.В., 2021

Copper-Coated Spacer for Total Femoral Replacement in Recurrent Periprosthetic Joint Infection: A Case Report

Alexey A. Belokobylov¹, Nurlan D. Batpenov¹, Serik S. Balgazarov¹, Valeriy D. Serikbayev¹, Alexander A. Krikliviy¹, Sergey V. Plotnikov², Anamzhol Turlybekuly³, Denis V. Rimashevskiy⁴

¹ Nursultan Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nur-Sultan, Kazakhstan

² East Kazakhstan Technical University, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan

³ Nazarbayev University, Nur-Sultan, Kazakhstan

⁴ RUDN University, Moscow, Russia

Abstract

Background. There are few cases of entire femur modular replacement with hip and knee joints in patients with periprosthetic joint infection (PJI) in literature. They report encouraging results in patients of elderly and senile age. We present case of a copper-coated femoral spacer implantation to 50-year-old patient with multiple PJI episodes and osteomyelitis of the entire femur. **Clinical presentation.** A 40-year-old male patient after resection of the proximal part of the right femur for fibrotic osteodysplasia underwent total hip arthroplasty with replacement of 15 cm of the femur. In December 2010 (20 months after implantation), instability of the femoral component developed, revision arthroplasty was performed with stem recementation. After 4 months, sinus tract formed in the area of the postoperative scar. After another 4 months, the head of the prosthesis was dislocated. In September 2011, the endoprosthesis components were removed and a unipolar cement spacer was implanted. The limb immobilized in a hip spica cast. Methicillin-sensitive *S. epidermidis* (MSSE) was detected in the preoperative joint aspiration puncture and periprosthetic tissues. After 3 months (December 2011), patient underwent revision total hip arthroplasty (25 cm defect was replaced). 5 years of PJI remission followed. In November 2016 after PJI recurrence the endoprosthesis was removed, and an articulating spacer was implanted. *P. aeruginosa* was detected in periprosthetic tissues. For the past 2.5 years there were periodically sinus tracts formations. In August of 2019 spacer's migration resulted in an intercondylar fracture of the right femur. In September 2019, spacer was removed, and MSSE was detected in the surrounding tissues. An articulating cement spacer based on an oncological modular total femur copper-coated endoprosthesis was implanted. At each control examination during the year copper concentration in blood serum was determined, it did not exceed 900–1200 mcg/l. No local or systemic side effects were detected. The patient started working 3 months after surgery. After 6 months poor functioning sinus tract formed in the postoperative scar area in the lower third of the thigh. 1.5 years after the operation, the functional condition is satisfactory. **Conclusion.** The use of the copper-coated spacer based on modular total femur endoprosthesis with hip and knee joints in a patient with multiple PJI allowed to improve the function of the limb and reduce the severity of the infectious process. No local or systemic toxic effects of copper were detected.

Keywords: total hip replacement, periprosthetic joint infection, periprosthetic fracture, articulating spacer, copper coating.

Funding: state budgetary funding.

Введение

По сравнению с традиционным первичным эндопротезированием тазобедренного сустава результаты установки онкологических эндопротезов с замещением дефекта проксимального конца бедренной кости менее благоприятны. За исключением прогрессирования основного заболевания, чаще всего к повторным операциям ведут инфекционные осложнения, вывихи, асептическое расшатывание ножки эндопротеза [1]. Известно, что при перипротезной инфекции (ППИ) в организме больного формируется как минимум три резервуара микробов: абсцессы в мягких тканях и костном мозге, микробная биопленка на поверхности имплантатов, колонизированные костные каналы.

Возможно, в развитии хронической ППИ играет роль и внутриклеточная колонизация бактериями клеток кости и лейкоцитов [2]. Современное понимание этиопатогенеза ППИ объясняет высокую частоту ревизий и повторных операций при использовании спейсеров, локальное антибактериальное действие которых опирается только на антибиотики костного цемента [3, 4, 5, 6]. Остается открытым вопрос: что делать с пациентами с тотальным поражением бедренной кости после многократных неудачных попыток лечения ППИ с использованием спейсеров с антибиотиками? В литературе описано применение онкологических эндопротезов с серебряным покрытием для профилактики инфекции и продления сро-

ка службы эндопротезов [7], но большого опыта применения таких конструкций с лечебной целью в мире нет.

Известно, что наночастицы меди способны подавлять рост клинических изолятов *S. aureus*, включая MRSA [8, 9]. В эксперименте на животных внутривенное введение наночастиц меди при генерализованной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, показало большую эффективность в сравнении с цефтриаксоном, не оказывая при этом побочного действия [10]. Исследования *in vitro*, *in vivo* и единичные клинические наблюдения с использованием имплантатов с медным покрытием показали обнадеживающие результаты [11, 12, 13, 14]. Сообщений о применении медного покрытия на спейсере, замещающем бедренную кость с тазобедренным и коленным суставами, при рецидивирующей ППИ ранее не публиковалось.

Клинический случай

Пациентка 40 лет была оперирована в марте 2009 г. по поводу новообразования в проксимальном отделе правого бедра. Произведены резекция проксимального отдела правой бедренной кости, тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава онкологическим протезом. По результатам гистологического исследования интраоперационного биоматериала диагностирована фиброзная остеодисплазия (рис. 1).

В декабре 2010 г. (20 мес. после первичной операции) ввиду развития нестабильности имплантата выполнена ревизия эндопротеза с цементированием ножки. В августе 2011 г. (9 мес. после первой ревизии) пациентка впервые была госпитализирована в НИИТО (г. Нур-Султан, Республика Казахстан) с наличием свищевых ран на фоне вывиха головки эндопротеза и рентгенологическими признаками нестабильности имплантата (рис. 2).



Рис. 1. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава до эндопротезирования
Figure 1. X-ray of the right hip joint before arthroplasty

В предоперационном пунктате и перипротезных тканях выявлен чувствительный к метициллину *S. epidermidis* (MSSE).

Эндопротез был удален, выполнена радикальная хирургическая обработка. Установлены монополярный цементный спейсер (ванкомицин+цефтазидим), гентамициновые кеты (рис. 3). Назначена патоген-специфичная антибиотикотерапия в течение 8 нед. В течение 3 мес. производилась иммобилизация в кокситной гипсовой повязке.

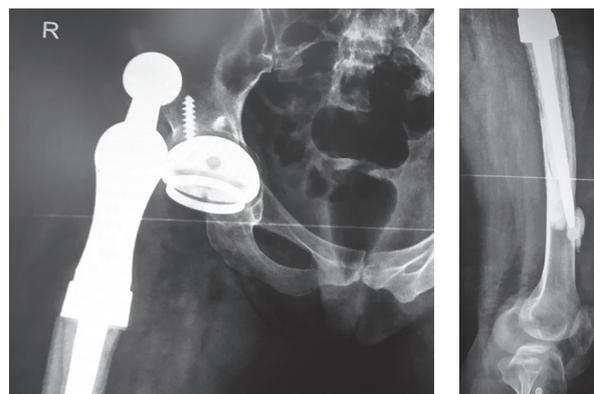


Рис. 2. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава. Определяется линия просветления на границе кость-цемент (ножка) и кость-имплантат (чашка). Дистальный конец ножки перфорирует бедренную кость, где виден затек костного цемента

Figure 2. X-ray of the right hip joint. The line of enlightenment is determined at the border of bone-cement (stem) and bone-implant (cup). The distal end of the stem perforates the femur, where the bone cement is visible

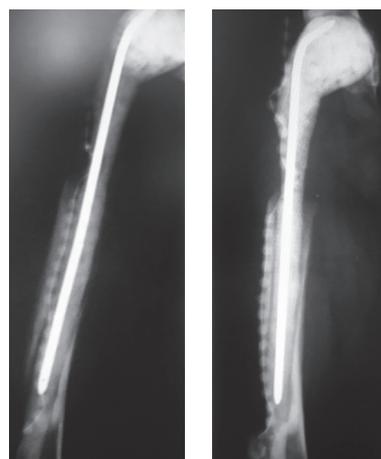


Рис. 3. Рентгенограмма правого бедра. Обширный дефект кортикальной кости на границе средней и дистальной трети бедренной кости
Figure 3. X-ray of the right thigh. Extensive defect of the cortical bone at the border of the middle and distal thirds of the femur

В ноябре 2011 г., через 4 мес. после установки первого спейсера было получено клиническое и лабораторное подтверждение седации ППИ. Произведена реимплантация эндопротеза правого тазобедренного сустава МАТИ-ЦИТО (ЗАО «Имплант МТ», Россия) с керамической головкой Biolox delta, (CeramTec AG; Phlochingen, Германия) 40 мм и чашкой Trident (Stryker, Mahwah, США) (рис. 4). Назначена патоген-специфичная антибиотикотерапия в течение 6 нед.

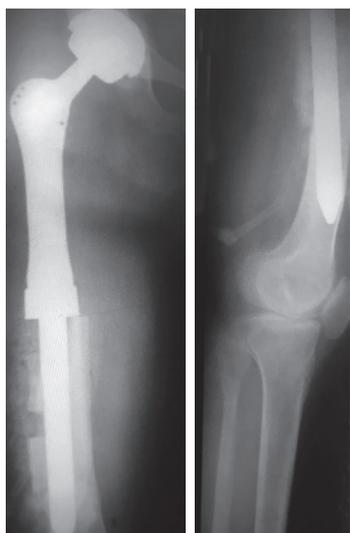


Рис. 4. Рентгенограмма правого бедра после имплантации эндопротеза. Длина замещенного фрагмента бедренной кости составила 25 см

Figure 4. X-ray of the right hip after prosthesis implantation. The length of the replaced femoral fragment was 25 cm

В течение последующих 5 лет отмечалась стойкая ремиссия ППИ с удовлетворительным функционированием эндопротеза: оценка по шкале Harris Hip Score — 74 балла.

В начале 2016 г. появились боли в правом бедре с иррадиацией в правый коленный сустав, усиливающиеся при ходьбе, прогрессировало ограничение подвижности в правом тазобедренном и коленном суставах. Открылся свищ.

В ноябре 2016 г., через 5 лет после реимплантации, эндопротез был удален, выполнена радикальная хирургическая обработка, установлен индивидуальный артикулирующий спейсер правого

тазобедренного сустава. В перипротезных тканях выявлена *P. aeruginosa*. В течение последующих 2,5 лет периодически открывались свищи. Ввиду отказа пациентки от хирургического лечения проводилась консервативная терапия. Опорность конечности в этом периоде сохранялась, пациентка ходила с тростью. С августа 2019 г. состояние ухудшилось, на фоне открытых свищевых ран значительно нарушилась опороспособность. На рентгенограмме выявлены межмышцелковый патологический перипротезный перелом бедренной кости со смещением, миграция спейсера, укорочение правой нижней конечности 10 см (рис. 5).

При поступлении пациентка передвигалась при помощи костылей. По ходу послеоперационного рубца имелась свищевая рана. Движения в правом тазобедренном суставе ограничены: сгибание до 90°, разгибание до 10°, отведение до 20°, приведение до 5°, ротация внутренняя 15°, наружная 10°. Движения в правом коленном суставе отсутствовали. В предоперационном пункте и при последующем анализе образцов интраоперационных тканей выявлен чувствительный к метициллину *S. epidermidis* (MSSE). Выполнена радикальная хирургическая обработка, удалены оставшиеся фрагменты бедренной кости, установлен спейсер, изготовленный на основе онкологических эндопротезов коленного и тазобедренного суставов МАТИ-ЦИТО, соединенных между собой титановой втулкой. Спейсер имел комбинированное покрытие (анодирование медью + костный цемент с антибиотиками (цефтазидим и ванкомицин). Медь нанесли на спейсер с антибактериальной целью гальваническим методом в цилиндрической гальванической ванне в электролите раствора медного купороса в лаборатории «Востокмашзавод» (г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан). Перед анодированием поверхность имплантата очищали и промывали в растворе серной кислоты. Толщина слоя медного покрытия составила до 50 мкм (рис. 6, 7).

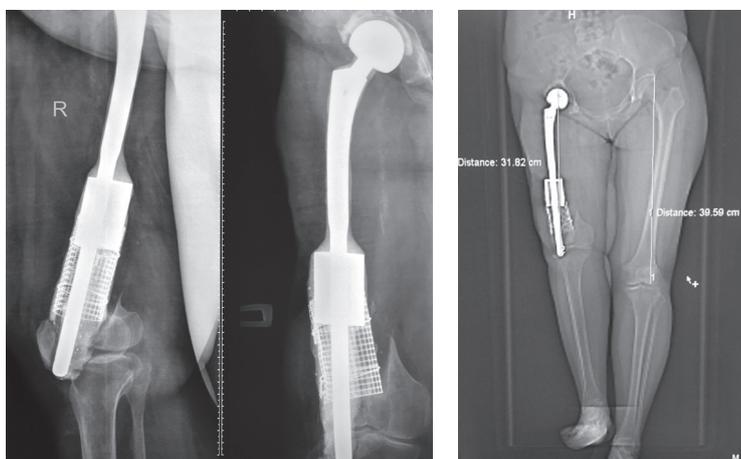


Рис. 5. Рентгенограммы правой нижней конечности через 2,5 года после установки спейсера: миграция спейсера, перелом мыщелков бедренной кости

Figure 5. X-rays of the right lower limb 2.5 years after the spacer implantation: spacer migration, femoral condyle fracture



Рис. 6. Компоненты модульного эндопротеза до (а) и после нанесения медного покрытия (б)
Figure 6. Components of the modular endoprosthesis before (a) and after applying the copper coating (b)

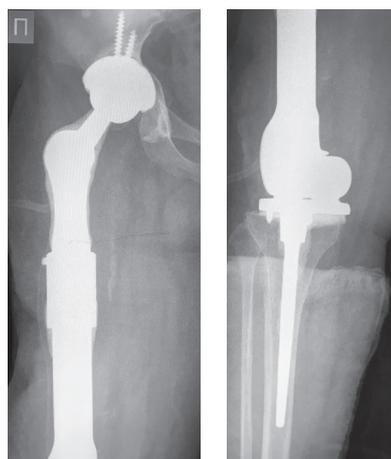


Рис. 7. Рентгенограммы правой нижней конечности. Установлен спейсер на основе имплантата «тотальное бедро» с цементированием большеберцовой ножки и бесцементной чашкой
Figure 7. X-rays of the right lower limb. Spacer based on the “total femur” implant with cementation of the tibial stem and press-fit cup

Длина конечности компенсирована. Рана зажила первичным натяжением. Пациентка выписана из стационара на 14-е сутки с момента операции в удовлетворительном состоянии. Содержание меди в крови составляло в разные периоды наблюдения от 900 до 1200 мкг/л, что не превышает значений, наблюдаемых у здоровых людей [15, 16].

Спустя 18 мес. рентгенологических данных, свидетельствующих о нестабильности или миграции компонентов эндопротеза, нет. Функционирует свищевая рана по ходу послеоперационного рубца в нижней трети бедра с крайне скудным отделяемым. Объем движений в правом тазобедренном суставе на момент написания статьи: сгибание до 90°, разгибание до 10°, отведение до 20°, приведение до 15°, ротация внутренняя 20°, наружная 20°. Движения в правом коленном суставе: сгибание 40°, разгибание 180°. Опорная нагрузка на правую нижнюю конечность в полном объеме. Пациентка приступила к работе.

Обсуждение

Об антимикробной активности меди в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, включая метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA), *Clostridium difficile*, резистентные к ванкомицину энтерококки (VRE), штаммы с расширенным спектром бета-лактамаз, равно как и аденовирусов и грибов, известно давно [17, 18]. Спейсеры с покрытием из нитрита меди показали обнадеживающие результаты [12]. Широкому клиническому применению меди в имплантатах препятствует ее токсичность в отношении не только микроорганизмов, но и тканей человека. В частности, недавно было доказано, что медь (Cu II) способствует образованию активных форм кислорода и азота в организме, которые обладают цитотоксическим и генотоксическим действием в отношении клеток крови человека [19]. Тяжелые металлы вызывают множественные повреждения органов и рассматриваются как системные токсические агенты [20]. Медь является одним из таких металлов, необходимых для многих жизненно важных биологических функций, поскольку она является составной частью многих ферментов и белков. В теле взрослого человека весом 70 кг содержится примерно 110 мг меди [21]. В день с пищей мы получаем примерно 1 мг меди [22]. Установленный нами имплантат имел на поверхности очень тонкий слой меди (50 мкг), но несмотря на это, мы в максимальной степени, насколько это позволяло натяжение мягких тканей, старались покрыть поверхность имплантата костным цементом с антибиотиками, чтобы снизить вероятность токсического действия меди.

Медь выступает в качестве каталитического кофактора более чем 20 ферментов, главным образом тех, которые участвуют в энергетическом метаболизме и клеточном дыхании, метаболизме железа, биосинтезе нейромедиаторов, транскрипции генов, биосинтезе соединительной ткани и антиоксидантной защите [23]. Хотя медь является биологически важным микроэлементом, она может проявлять токсичность в зависимости от

концентрации и длительности воздействия [24]. Повышенная концентрация меди в крови может быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда [25, 26, 27]. Все это учитывалось при проведении регулярного обследования пациентки. Никаких признаков системной токсичности меди выявлено не было.

Есть данные, что установка имплантатов с гальванически нанесенным медным покрытием обладает антибактериальным действием и при этом не приводит к существенному росту концентрации меди в сыворотке крови. С. Prinz с соавторами в эксперименте выполняли остеосинтез бедра кроликам спицами Киршнера из Ti6Al4V, поверхность которых сначала подвергли плазменному электролитическому окислению, а затем гальванически нанесли медь с нагрузкой в 1 мкг/мм². При этом в зону перелома инокулировали бактерии (*S. aureus* штамм ATCC 25923) в концентрации 10⁵ КОЕ/мл. После имплантации гвоздей концентрация ионов меди в крови не увеличивалась, что указывает на то, что высвобождаемая с поверхности имплантата медь не покидала зону перелома. Через 4 нед. анализ извлеченных имплантатов выявил отчетливый антимикробный эффект меди, которая предотвращала адгезию пленкообразующих бактерий к имплантату и стимулировала при этом костное сращение [28]. В нашем исследовании мы также не наблюдали повышения концентрации меди в сыворотке крови выше допустимых значений и каких-либо проявлений системного токсического действия меди. Нам удалось кардинально снизить активность воспалительного процесса, что согласуется с результатами экспериментальной работы А. Mauereger с соавторами [14].

К сожалению, эрадикации инфекции мы не добились, но пациентка ходит с полной нагрузкой на оперированную ногу, приступила к труду, не испытывает боли. В литературе описаны единичные случаи установки спейсеров с антибиотиками, замещающих всю бедренную кость с тазобедренным и коленным суставами при ППИ. Авторы сообщают о весьма обнадеживающих результатах, но пациенты, как правило, лица пожилого и старческого возраста [29, 30].

В нашем случае, учитывая многократные рецидивы ППИ в анамнезе и молодой возраст пациентки, применение спейсера бедренной кости с медным покрытием было клинически оправданным, а полученный результат — удовлетворительным.

Заключение

Использование спейсера на основе имплантата для тотального замещения бедренной кости с тазобедренным и коленным суставами с гальванически нанесенным медным покрытием у пациентки с многократными рецидивами ППИ по-

зволило улучшить функцию конечности и снизить остроту инфекционного процесса. Локального либо системного токсического действия меди не выявлено.

Этическая экспертиза

Получено разрешение локального этического комитета (выписка из протокола №2 заседания этической комиссии НИИТО МЗ РК от 14.09.2019) на использование в рамках клинического исследования спейсеров с медным покрытием у пациентов с неоднократными рецидивами ППИ.

Информированное согласие

Пациентка дала информированное письменное согласие на применение спейсера с медным покрытием и публикацию клинического наблюдения.

Литература [References]

1. Fritzsche H., Goronzy J., Schaser K.D., Hofbauer C., Postler A.E., Günther K.P. Komplikationsprofil und Revisionsstrategien nach Tumorspezialendoprothetik am Hüftgelenk [Complication profile and revision concepts for megaprosthesis reconstruction following tumour resection at the hip]. *Orthopade*. 2020;49(2):123-132. (In German). doi: 10.1007/s00132-020-03879-8.
2. Masters E.A., Salminen A.T., Begolo S., Luke E.N., Barrett S.C., Overby C.T. et al. An in vitro platform for elucidating the molecular genetics of *S. aureus* invasion of the osteocyte lacuno-canalicular network during chronic osteomyelitis. *Nanomedicine*. 2019;21:102039. doi: 10.1016/j.nano.2019.102039.
3. Amin S.J., Patel R.M., Gutowski C.J., Kim T.W.B. Outcomes After Antibiotic Megaspacer Implantation in Patients with Severe Chronic Periprosthetic Infections. *J Orthop Res*. 2021;39(2):308-319. doi: 10.1002/jor.24911.
4. Canham C.D., Walsh C.P., Incavo S.J. Antibiotic impregnated total femur spacers: a technical tip. *Arthroplasty Today*. 2017;4(1):65-70. doi: 10.1016/j.artd.2017.06.001.
5. Gundavda M.K., Katariya A., Reddy R., Agarwal M.G. Fighting Megaprosthesis Infections: What are the Chances of Winning? *Indian J Orthop*. 2020;54(4):469-476. doi: 10.1007/s43465-020-00080-z.
6. Mayes W., Edwards P.K., Mears S.C. Management of Severe Proximal Femur Bone Loss With a Modular Articulating Antibiotic Spacer. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2019;10:2151459319847399. doi: 10.1177/2151459319847399.
7. Sambri A., Zucchini R., Giannini C., Zamparini E., Viale P., Donati D.M., De Paolis M. Silver-coated (PorAg®) endoprosthesis can be protective against reinfection in the treatment of tumor prostheses infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020;30(8):1345-1353. doi: 10.1007/s00590-020-02705-3.
8. Араньязова Э.Р. Влияние наночастиц меди на колониеобразующую способность *Staphylococcus aureus*. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6(5):511. Режим доступа: <https://medconfer.com/node/6725>. Aranyazova E.R. [Influence of copper nanoparticles on the colony-forming ability of *Staphylococcus aureus*].

- Bulleten' medicinskih internet-konferencij* [Medical Conferences Online]. 2016;6(5):511. Available from: <https://medconfer.com/node/6725>.
9. Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Гладкова Е.В. Этиологическая роль возбудителей хронического остеомиелита и влияние наночастиц меди на клинические штаммы *Staphylococcus aureus*. *Вестник Пермского университета. Серия «Биология»*. 2014;(2): 52-56.
Babushkina I.V., Mamonova I.A., Gladkova E.V. [Etiological role of chronic osteomyelitis agents and copper nanoparticles influence on clinical. *Staphylococcus aureus* strains]. *Vestnik Permskogo universiteta. Serija «Biologija»*. [Bulletin of Perm University. Biology]. 2014;(2):52-56. (In Russian).
 10. Симонов П.В., Резниченко Л.С., Чекман И.С. Влияние наночастиц меди на клиническую картину и морфологические показатели крови при экспериментальной генерализованной инфекции у крыс. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015;14(4):112-117.
Simonov P.V., Reznichenko L.S., Chekman I.S. [The influence of copper nanoparticles on clinical picture and morphologic blood indices in experimental generalized infection in rats]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2015;14(4): 112-117. (In Russian).
 11. Astasov-Frauenhoffer M., Koegel S., Waltimo T., Zimmermann A., Walker C., Hauser-Gerspach I., Jung C. Antimicrobial efficacy of copper-doped titanium surfaces for dental implants. *J Mater Sci Mater Med*. 2019;30(7):84. doi: 10.1007/s10856-019-6286-y.
 12. Ellenrieder M., Haenle M., Lenz R., Bader R., Mittelmeier W. Titanium-copper-nitride coated spacers for two-stage revision of infected total hip endoprostheses. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*. 2011;6(1):Doc16. doi: 10.3205/dgkh000173.
 13. Gollwitzer H., Haenle M., Mittelmeier W., Heidenau F., Harrasser N. A biocompatible sol-gel derived titania coating for medical implants with antibacterial modification by copper integration. *AMB Express*. 2018;8(1):24. doi: 10.1186/s13568-018-0554-y.
 14. Mauerer A., Stenglein S., Schulz-Drost S., Schörner C., Taylor D., Krinner S. et al. Antibacterial Effect of a 4x Cu-TiO₂ Coating Simulating Acute Periprosthetic Infection-An Animal Model. *Molecules*. 2017;22(7):1042. doi: 10.3390/molecules22071042.
 15. Kim H.J., Lim H.S., Lee K.R., Choi M.H., Kang N.M., Lee C.H. et al. Determination of Trace Metal Levels in the General Population of Korea. 2017;14(7):702. doi: 10.3390/ijerph14070702
 16. Romero C.D., Sánchez P.H., Blanco F.L., Rodríguez E.R., Majem L.S. Serum copper and zinc concentrations in a representative sample of the Canarian population. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16(2):75-81. doi: 10.1016/s0946-672x(02)80032-3.
 17. Meyer T.J., Ranfall J., Thu P., Gadura N. Antimicrobial Properties of Copper in Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Int J Pharmacol Pharmaceut Sci*. 2015;9(3):274-278.
 18. Lemire J.A., Harrison J.J., Turner R.J. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(6):371-384. doi: 10.1038/nrmicro3028.
 19. Husain N., Mahmood R. Copper (II) generates ROS and RNS, impairs antioxidant system and damages membrane and DNA in human blood cells. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(20):20654-20668. doi: 10.1007/s11356-019-05345-1.
 20. Tchounwou P.B., Yedjou C.G., Patlolla A.K., Sutton D.J. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl*. 2012;101:133-164. doi: 10.1007/978-3-7643-8340-4_6.
 21. Linder M.C., Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(5):797S-811S. doi: 10.1093/ajcn/63.5.797.
 22. Linder M.C. Nutritional biochemistry of copper, with emphasis on the perinatal period. In: Avigliano L.A., Rossi L. (eds.) *Biochemical Aspects of Human Nutrition*. Trivandrum, Kerala, India: Transworld Research Network; 2010. p. 143-179.
 23. Itoh S., Ozumi K., Kim H.W., Nakagawa O., McKinney R.D., Folz R.J. et al. Novel mechanism for regulation of extracellular SOD transcription and activity by copper: role of antioxidant-1. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(1):95-104. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.039.
 24. Tokar E.J., Diwan B.A., Waalkes M.P. Arsenic exposure transforms human epithelial stem/progenitor cells into a cancer stem-like phenotype. *Environ Health Perspect*. 2010;118(1):108-115. doi: 10.1289/ehp.0901059.
 25. Bergomi M., Rovesti S., Vinceti M., Vivoli R., Caselgrandi E., Vivoli G. Zinc and copper status and blood pressure. *J Trace Elem Med Biol*. 1997;11(3):166-169. doi: 10.1016/S0946-672X(97)80047-8.
 26. Ford E.S. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1182-1188. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010168.
 27. Salonen J.T., Salonen R., Korpela H., Suntuoinen S., Tuomilehto J. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1991;134(3):268-276. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116080.
 28. Prinz C., Elhensheri M., Rychly J., Neumann H.G. Antimicrobial and bone-forming activity of a copper coated implant in a rabbit model. *J Biomater Appl*. 2017;32(2):139-149. doi: 10.1177/0885328217713356.
 29. Zapotoczna M., Riboldi G.P., Moustafa A.M., Dickson E., Narechania A., Morrissey J.A. et al. Mobile-Genetic-Element-Encoded Hypertolerance to Copper Protects *Staphylococcus aureus* from Killing by Host Phagocytes. *mBio*. 2018;9(5):e00550-00518. doi: 10.1128/mBio.00550-18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белокобылов Алексей Александрович — канд. мед. наук, руководитель центра эндопротезирования, РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан
baa0711@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-7930-1583>

AUTHORS' INFORMATION:

Alexey A. Belokobyllov — Nursultan Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nur-Sultan, Kazakhstan
baa0711@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-7930-1583>

Батпенев Нурлан Джумагулович – д-р мед. наук, профессор, директор РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Балгазаров Серик Сабиржанович – канд. мед. наук, заведующий отделением гнойной травматологии, РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан
serik.bal@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4193-7695>

Серикбаев Валерий Даулетович – канд. мед. наук, врач отделения эндопротезирования, РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан
yese@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5256-7960>

Крикливый Александр Александрович – резидент, РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан
akriklivyy@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5675-0471>

Плотников Сергей Викторович – д-р тех. наук, профессор кафедры физики, Восточно-Казахстанский государственный технический университет им. Д. Серикбаева, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан
splotnikov@ektu.kz
<https://orcid.org/0000-0002-4105-2128>

Турлыбекулы Аманжол – сотрудник, Назарбаев Университет, Школа инженерии и цифровых наук, г. Нур-Султан, Республика Казахстан
aturlybekuly@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8686-949X>

Римашевский Денис Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия
drimashe@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8122-5815>

Nurlan D. Batpenov – Nursultan Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nur-Sultan, Kazakhstan

Serik S. Balgazarov – Nursultan Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nur-Sultan, Kazakhstan
serik.bal@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-4193-7695>

Valeriy D. Serikbayev – Nursultan Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nur-Sultan, Kazakhstan
yese@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5256-7960>

Alexander A. Krikliviy – Nursultan Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nur-Sultan, Kazakhstan
akriklivyy@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5675-0471>

Sergey V. Plotnikov – East Kazakhstan Technical University, Center for Advanced Development “Veritas”, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan
splotnikov@ektu.kz
<https://orcid.org/0000-0002-4105-2128>

Anamzhol Turlybekuly – Nazarbayev University, Nur-Sultan, Kazakhstan
aturlybekuly@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8686-949X>

Denis V. Rimashevskiy – RUDN University, Moscow, Russia
drimashe@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8122-5815>

Заявленный вклад авторов

Белокобылов А.А. – разработка дизайна, плана исследования, координация участников, хирургическое лечение пациента, редактирование рукописи.

Батпенев Н.Д. – разработка дизайна и плана исследования.

Балгазаров С.С. – подготовка текста, послеоперационное ведение пациента.

Серикбаев В.Д. – обработка материала, хирургическое лечение пациента.

Крикливый А.А. – сбор данных, статистическая обработка данных.

Плотников С.В. – подготовка имплантата, обзор литературы.

Турлыбекулы А. – подготовка имплантата, обзор литературы.

Римашевский Д.В. – поиск и обзор литературы, интерпретация и анализ полученных данных, координация участников, этапная и заключительная редакция.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.