



Научная статья
УДК 616.728.2-089.844-022-08
<https://doi.org/10.17816/2311-2905-17518>

Санитрующий этап лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава: от чего зависит результат?

С.А. Божкова, Ю.В. Олейник, В.А. Артюх, А.П. Антипов, С.С. Торпов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Самым распространенным методом лечения хронической перипротезной инфекции (ППИ) считается двухэтапное реэндопротезирование. Эффективность данной методики во многом определяют результаты купирования инфекции после первого (санитрующего) этапа, что может зависеть от множества различных факторов. При этом повсеместная тенденция к уменьшению продолжительности госпитализации профильных пациентов выводит на передний план проблему длительного ожидания результатов дооперационного микробиологического исследования.

Цели исследования: 1) ретроспективно оценить эффективность санитрующего этапа лечения хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава за 2021 г. в зависимости от наличия результатов дооперационного микробиологического исследования; 2) определить факторы, влияющие на исход лечения.

Материал и методы. Пациенты ($n = 86$) с хронической ППИ тазобедренного сустава были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия результатов микробиологического исследования дооперационных биоматериалов (аспират и/или тканевой биоптат) на момент выполнения первого этапа двухэтапного ревизионно-эндопротезирования.

Результаты. Наличие окончательных результатов микробиологического исследования (МБИ) суставного аспирата на момент выполнения операции не оказывало значимого влияния на эффективность купирования инфекционного процесса ($p = 0,536$; ОШ = 1,53; 95% ДИ 0,43–5,45). Установлено значимое снижение риска при полном совпадении результатов МБИ до- и интраоперационных материалов ($p = 0,024$; ОШ = 0,121; 95% ДИ 0,015–0,990). Увеличение риска неблагоприятного исхода санитрующего этапа лечения наблюдалось при наличии дефектов вертлужной впадины типов 2С ($p = 0,042$; ОШ = 6,66; 95% ДИ 1,26–35,2) и 3В ($p = 0,078$; ОШ = 8,1; 95% ДИ 1,015–64,8), дефектов бедренной кости типа 3А ($p = 0,021$; ОШ = 6,57; 95% ДИ 1,49–29,01), а также заболеваний соединительной ткани ($p = 0,062$; ОШ = 5,25; 95% ДИ 1,05–26,2). Значимо ухудшалось прогнозирование лечения наличием микробных ассоциаций ($p = 0,02$; ОШ = 6,75; 95% ДИ 1,36–33,44), а также присутствие в их составе грамотрицательных Гр(-) бактерий ($p = 0,058$; ОШ = 4,2; 95% ДИ 1,02–17,20). С увеличением количества факторов риска у пациента значительно возрастала вероятность неблагоприятного исхода ($p < 0,001$).

Заключение. Значимое негативное влияние на результат санитрующей операции имели полимикробная инфекция, наличие грамотрицательных бактерий в составе микробных ассоциаций, заболевания соединительной ткани, дефекты вертлужной впадины типов 2С и 3В, дефекты бедренной кости типа 3А, а также совокупное количество факторов риска у одного пациента. По-видимому, результаты микробиологического исследования дооперационно взятых биоматериалов имеют гораздо большее значение как диагностический критерий при подозрении на перипротезную инфекцию, чем как критерий выбора препаратов для этиотропной антибактериальной терапии. Однако это предположение должно быть исследовано на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: хроническая перипротезная инфекция, микробиологическое исследование, стартовая антибактериальная терапия, факторы риска рецидива перипротезной инфекции.

Для цитирования: Божкова С.А., Олейник Ю.В., Артюх В.А., Антипов А.П., Торпов С.С. Санитрующий этап лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава: от чего зависит результат? *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(2):5-15. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17518>.

✉ Олейник Юлия Владимировна; e-mail: hamster715@gmail.com

Рукопись получена: 01.04.2024. Рукопись одобрена: 13.05.2024. Статья опубликована онлайн: 23.05.2024.

© Божкова С.А., Олейник Ю.В., Артюх В.А., Антипов А.П., Торпов С.С., 2024



The First Step of Two-Stage Hip Revision: What Affects the Result?

Svetlana A. Bozhkova, Yuliya V. Oleinik, Vasilii A. Artyukh, Alexander P. Antipov,
Sergei S. Toropov

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. The most common method of treatment of chronic periprosthetic joint infection (PJI) is considered to be a two-stage revision arthroplasty. The efficacy of this technique is largely determined by the results of infection management after the first (debridement) stage, which may depend on many factors. At the same time, the widespread tendency to reduce the duration of patients' hospital stay brings to the forefront the problem of long wait for the results of preoperative microbiological examination.

Aims of the study: 1) to retrospectively evaluate the efficacy of the debridement stage of chronic periprosthetic hip joint infection in 2021 depending on the availability of preoperative microbiological examination results; 2) to determine the factors influencing the treatment outcome.

Methods. Patients (n = 86) with chronic PJI of the hip were allocated into two groups depending on the presence or absence of results of the microbiological examination of preoperative biomaterials (aspirate and/or tissue biopsy) at the time of performing the first stage of the two-stage revision arthroplasty.

Results. The availability of final results of the microbiological examination (MBE) of joint aspirate at the time of surgery had no significant effect on the efficacy of infection management ($p = 0.536$; OR = 1.53, 95% CI 0.43-5.45). There was a significant reduction of the risk when the results of preoperative and intraoperative MBE coincided ($p = 0.024$; OR = 0.121, 95% CI 0.015-0.990). An increased risk of adverse outcome of the debridement stage of treatment was observed in the case of types 2C ($p = 0.042$; OR = 6.66; 95% CI 1.26-35.2) and 3B ($p = 0.078$; OR = 8.1, 95% CI 1.015-64.8) acetabular defects, type 3A femoral defects ($p = 0.021$; OR = 6.57, 95% CI 1.49-29.01), and connective tissue diseases ($p = 0.062$; OR = 5.25, 95% CI 1.05-26.2). The presence of microbial associations ($p=0.02$; OR = 6.75, 95% CI 1.36-33.44) and the presence of Gram-negative bacteria in them ($p = 0.058$; OR = 4.2, 95% CI 1.02-17.20) significantly worsened the treatment prognosis. As the number of patient's risk factors increased, the probability of an unfavorable outcome increased significantly ($p<0.001$).

Conclusion. Polymicrobial infection, presence of Gram-negative bacteria in microbial associations, connective tissue diseases, types 2C and 3B acetabular defects, type 3A femoral bone defects, and total number of risk factors in one patient had a significant negative impact on the outcome of debridement surgery. Apparently, the results of the microbiological examination of preoperatively sampled biomaterials are much more important as a diagnostic criterion for suspected periprosthetic infection than as a criterion for the drug choice for etiotropic antibacterial therapy. However, this assumption should be studied on a larger sample of patients.

Keywords: chronic periprosthetic joint infection, PJI, microbiological examination, initial antibiotic treatment, risk factors for recurrence of PJI.

Cite as: Bozhkova S.A., Oleinik Yu.V., Artyukh V.A., Antipov A.P., Toropov S.S. The First Step of Two-Stage Hip Revision: What Affects the Result? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(2):5-15. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17518>.

✉ Yuliya V. Oleinik; e-mail: hamster715@gmail.com

Submitted: 01.04.2024. Accepted: 13.05.2024. Published Online: 23.05.2024.

© Bozhkova S.A., Oleinik Yu.V., Artyukh V.A., Antipov A.P., Toropov S.S., 2024

ВВЕДЕНИЕ

Перипротезную инфекцию (ППИ) называют одним из наиболее разрушительных осложнений тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТБС), которое ухудшает качество и общую продолжительность жизни пациентов [1, 2]. При этом риск неудач лечения до настоящего времени остается достаточно высоким, достигая, по данным научных публикаций, 10–29% после выполнения двухэтапного ревизионного эндопротезирования, которое до настоящего времени считают золотым стандартом [3, 4]. Высокую частоту рецидивирования обуславливают самые различные факторы: от соматического статуса пациентов [5, 6] и гипоальбуминемии [7, 8] до невозможности проведения пролонгированной пероральной антимикробной терапии [9].

Одним из важнейших параметров, значимо влияющих на эффективность лечения, является этиология инфекционного процесса — вид микробного возбудителя и его антибиотико-чувствительность [6]. Результаты дооперационных микробиологических исследований (МБИ) должны определять характер этиотропной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде, однако особенности патогенеза ППИ, к которым относится наличие депо бактерий в организме пациента и формирование биопленок [10], предопределяют значительную долю несовпадений результатов МБИ дооперационного аспирата и интраоперационно взятых материалов и создают необходимость коррекции ранее назначенной антибактериальной терапии (АБТ) [11]. Кроме того, повсеместная тенденция к снижению продолжительности госпитализации в ортопедических стационарах зачастую вынуждает отказываться от ожидания результатов МБИ до операции и назначать со дня операции стартовую эмпирическую антибактериальную терапию.

Цель исследования — ретроспективно оценить эффективность санитизирующего этапа лечения хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава в зависимости от наличия результатов дооперационного микробиологического исследования, а также определить факторы риска неблагоприятного исхода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование основано на данных о результатах лечения пациентов с хронической ППИ тазобедренного сустава (ТБС) в отделении гнойной остеологии с января по декабрь 2021 г.

Критерием включения в исследование было выполнение 1-го этапа двухэтапного ревизионного эндопротезирования по поводу хронической ППИ ТБС.

Критериями невключения в исследование являлись:

- 1) наличие при поступлении сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции, бактериемии;
- 2) отсутствие данных о факте выполнения МБИ до и/или после операции;
- 3) наличие в анамнезе указания на инфекционное поражение опорно-двигательного аппарата до выполнения первичного эндопротезирования ТБС;
- 4) выполнение в ходе санитизирующего этапа тотального удаления бедренной кости.

Всего за указанный срок было пролечено 130 пациентов с хронической ППИ ТБС, из которых критериям включения и невключения соответствовали 86 человек. Доля мужчин составила 51,2% (44/86) со средним возрастом 64 года (МКИ 53–71), доля женщин составила 48,8% (42/86), средний возраст — 68 лет (МКИ 64–72). Медиана ИМТ достигала 27,1 кг/м² (24,2–71,7).

В предоперационном периоде, в тех случаях, когда получение аспирата было невозможным, брали тканевые биоптаты из глубины свищевого хода в соответствии с оригинальной методикой (патент РФ на изобретение RU 2698175 С1).

Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия (группа 1) или отсутствия (группа 2) результатов микробиологического исследования дооперационных биоматериалов (аспират и/или тканевой биоптат) на момент выполнения операции. В группу 1 было включено 39, в группу 2 — 47 пациентов.

Оперативное вмешательство у всех пациентов включало удаление эндопротеза, санацию и радикальную хирургическую обработку очага остеомиелита, установку антимикробного спейсера и дренирование полости сустава. Окончательную этиологию инфекционного процесса устанавливали на основании результатов МБИ интраоперационных материалов: пяти тканевых биоптатов, синовиальной жидкости и удаленных компонентов эндопротеза. Со дня операции пациенты, у которых окончательные результаты дооперационных МБИ не были готовы, получали эмпирическую АБТ (ванкомицин + цефоперазон/сульбактам или ванкомицин + левофлоксацин) в соответствии с локальным протоколом лечения пациентов с хронической ППИ ТБС. Пациентам с предварительно известной этиологией инфекционного процесса терапию назначали с учетом этих данных. После получения окончательных результатов МБИ интраоперационных материалов проводили консультацию клинического фармаколога для коррекции терапии, назначение препаратов на амбулаторный этап.

На основе данных регистра эндопротезирования НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, базы данных

микробиологической лаборатории и данных из медицинской документации была сформирована база данных пациентов в электронных таблицах Microsoft Office Excel 365, включающая пол, возраст, ИМТ, сопутствующую патологию, сроки ожидания результата МБИ, результаты исследования до- и интраоперационных материалов, данные анамнеза (длительность инфекции, количество перенесенных санирующих операций), локальный статус: костные дефекты, лабораторные показатели (количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, альбумина, общего белка, С-реактивного белка) в начале госпитализации и на момент выписки. Степень потери костной массы определена в соответствии с классификациями W.G. Paprosky для вертлужной впадины и бедренной кости [12, 13]. Также учитывали продолжительность АБТ на стационарном и амбулаторном этапах.

Исходы лечения были установлены путем телефонного опроса пациентов: благоприятным исходом считали отсутствие признаков развития рецидива инфекции при сроке наблюдения не менее 24 мес. от момента выполнения операции.

Статистический анализ

Использовали программу IBM SPSS Statistics v26. Для описания количественных показателей была применена проверка на нормальность распределения по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных переменных использовалась медиана (Me) и в качестве мер рассеяния нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (25–75% МКИ). Сравнение в исследуемых группах было осуществлено с использованием критериев Манна–Уитни и Краскелла–Уоллисса. Номинативные данные были описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей (*n*, %), наличие или отсутствие значимых различий было проверено двумя тестами: χ^2 Пирсона и точным критерием Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода (рецидива) от наличия фактора риска был рассчитан показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Был проведен субанализ исходов лечения в группах в зависимости от количества выявленных в исследовании факторов риска у каждого пациента. Для определения зависимости между вероятностью развития неблагоприятного исхода и количеством выявленных факторов риска был проведен дискриминантный анализ. Уравнение дискриминантной функции:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0,$$

где *y* — значение дискриминантной функции; *x* — независимые показатели (факторы); a_1, a_n — коэффициенты; a_0 — const, постоянная.

Статистически значимые различия между группами при сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах были установлены с помощью коэффициента λ Уилкса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля пациентов с хронической гематогенной инфекцией в группе 1 составила 48,1% ($n = 24$), во второй — 51,9% ($n = 27$), $p = 0,658$. Средний срок от первичного эндопротезирования до манифестации инфекционного процесса в обеих группах был около двух лет (табл. 1). Продолжительность инфекционного процесса в группе 1 составила 12 мес., в группе 2 — 10 мес. ($p = 0,53$).

Таблица 1
Анамнестические данные

Параметр	Группа 1, Me (МКИ)	Группа 2, Me (МКИ)	<i>p</i>
Срок от эндопротезирования до манифестации ППИ, мес.	24,3 (3–73)	24,3 (2,5–73,0)	0,879
Срок от манифестации ППИ до индексной операции, мес.	12,0 (3,1–34,5)	10,0 (3,8–24,0)	0,530

Не имели предшествующих вмешательств по поводу ППИ ТБС в группе 1 — 48,7% ($n = 19$) пациентов, в группе 2 — 61,7% ($n = 29$), $p = 0,278$. Среди пациентов с рецидивирующим характером ППИ три и более операции перенесли 45% ($n = 9$) и 22,2% ($n = 4$) пациентов ($p = 0,075$) соответственно в группах 1 и 2. Доля пациентов с наличием функционирующего свищевого хода составила 46,2% ($n = 18$) в группе 1 и 76,6% ($n = 36$) в группе 2 ($p = 0,007$). При этом результат дооперационного МБИ тканевых биоптатов из свищевых ходов получали в среднем через 9 дней (МКИ = 8–11) от взятия, в то время как результат исследования синовиальной жидкости ТБС был готов в среднем через 6,5 дней (МКИ = 6–7). Соответственно, длительность госпитализации в группе 1 составила 15 дней (МКИ = 12–18), в группе 2 — 17 дней (МКИ = 14–21).

В структуре сопутствующей патологии свыше 70% случаев в группе 1 и 85% в группе 2 приходилось на заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем (табл. 2). Анемия различной степени тяжести на момент поступления была диагностирована у 25,6% ($n = 10$) и 40,4% ($n = 19$) больных соответственно. У пациентов в группе 1 почти в 5 раз чаще наблюдались заболевания почек и мочевыводящих путей ($p = 0,038$) и в 2,5 раза — заболевания печени и желчевыводящих путей ($p = 0,129$). Значимое влияние на исходы

лечения хронической ППИ оказывали заболевания соединительной ткани, увеличивая риск развития рецидива инфекционного процесса более чем в 5 раз ($p = 0,062$, ОШ = 5,25; 95% ДИ 1,05–26,20).

При сравнении лабораторных показателей межгрупповые различия на момент поступления и в послеоперационном периоде не были уста-

новлены ($p > 0,05$). При этом у всех включенных в исследование пациентов выявлена значимая отрицательная динамика до- и послеоперационного уровня гемоглобина, общего белка и альбумина ($p < 0,001$). Гемоглобин у пациентов к моменту выписки снизился в среднем на 20 г/л, общий белок и альбумин — на 13 и 9 г/л соответственно (табл. 3).

Таблица 2

Сопутствующие заболевания

Патология	Группа 1, Ме (МКИ)	Группа 2, Ме (МКИ)	<i>p</i>
Гипертоническая болезнь	28 (71,8)	42 (89,4)	0,052
Заболевания желудочно-кишечного тракта	29 (74,4)	40 (85,1)	0,279
Ишемическая болезнь сердца	18 (46,2)	25 (53,2)	0,665
Хроническая сердечная недостаточность	16 (41,0)	15 (39,1)	0,449
Анемия	10 (25,6)	19 (40,4)	0,174
Сахарный диабет	9 (23,1)	9 (19,1)	0,791
Заболевания почек и мочевыводящих путей	8 (20,5)	2 (4,2)	0,038
Заболевания печени и желчевыводящих путей	8 (20,5)	4 (8,5)	0,129
Нарушения сердечного ритма	7 (17,9)	14 (29,8)	0,221
Заболевания дыхательной системы	6 (15,4)	11 (23,4)	0,422
Курение	3 (7,7)	8 (17,0)	0,331
Гепатит С	4 (10,3)	3 (6,4)	0,697
Заболевания соединительной ткани	2 (5,1)	6 (12,8)	0,283
Прием антикоагулянтов	3 (7,7)	4 (8,5)	1,0
Другие	3 (7,7)	5 (10,6)	>0,05

Таблица 3

Дооперационные и послеоперационные лабораторные показатели

Лабораторные показатели	До операции, Ме (МКИ)	После операции, Ме (МКИ)	<i>p</i>
Гемоглобин, г/л	117,5 (106,0–130,0)	97 (91,0–105,0)	<0,001
С-реактивный белок, ммоль/л	33,9 (16,3–53,7)	37,4 (23,8–65,0)	0,164
Лейкоциты, 10^9 /л	8,0 (6,5–9,7)	7,8 (6,6–9,5)	0,121
Общий белок, г/л	74,8 (71,0–79,2)	61,7 (57,0–67,0)	<0,001
Альбумин ($n = 79$), г/л	40,2 (37,4–42,0)	33,3 (30,5–35,5)	<0,001

При анализе периоперационных параметров значимые отличия получены не были: медиана кровопотери в обеих группах равнялась 700 мл ($p = 0,737$). Продолжительность операции составила 175 мин. (МКИ = 149–208) и 165 мин. (МКИ = 137–192) соответственно в группах 1 и 2 ($p = 0,248$). Гемотрансфузию выполняли 3 (7,7%) пациентам группы 1 и 6 (12,0%) — группы 2 ($p = 0,464$).

Дефекты вертлужной впадины типов 2А и 2В превалировали в обеих группах (рис. 1). Дефект типа 3А был диагностирован только в 2,6% ($n = 1$) случаев в группе 1 и в 25,5% ($n = 12$) в группе 2 ($p = 0,005$). При анализе влияния потери костной массы вертлужной впадины на исходы лечения ППИ были обнаружены значимые различия

($p = 0,013$): наличие дефектов типа 2С в 6,7 раз увеличивало риск развития рецидива ($p = 0,042$; ОШ = 6,66; 95% ДИ 1,26–35,20), а дефектов типа 3В — в 8 раз ($p = 0,078$; ОШ = 8,1; 95% ДИ 1,015–64,800).

В обеих группах в подавляющем большинстве случаев сформированные в ходе санирующей операции дефекты бедренной кости соответствовали типу 2 (рис. 2). Значимых межгрупповых различий по типам дефектов бедренной кости установлено не было, однако риск неблагоприятного исхода был значимо ниже у пациентов с дефектами бедренной кости типа 2 ($p = 0,06$; ОШ = 0,24; 95% ДИ 0,07–0,90). При этом дефекты типа 3А, напротив, повышали риск развития рецидива в 6,6 раза ($p = 0,021$; ОШ = 6,57; 95% ДИ 1,49–29,01).

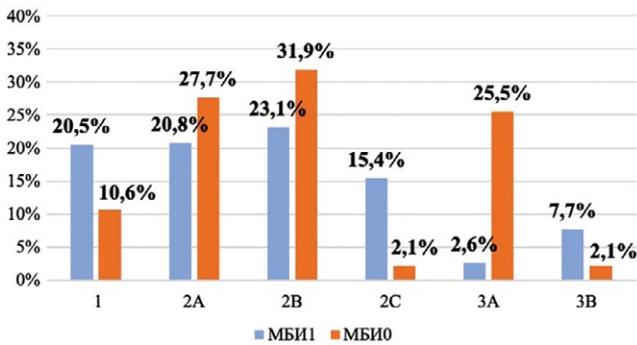


Рис. 1. Дефекты вертлужной впадины

Fig. 1. Acetabular bone defects

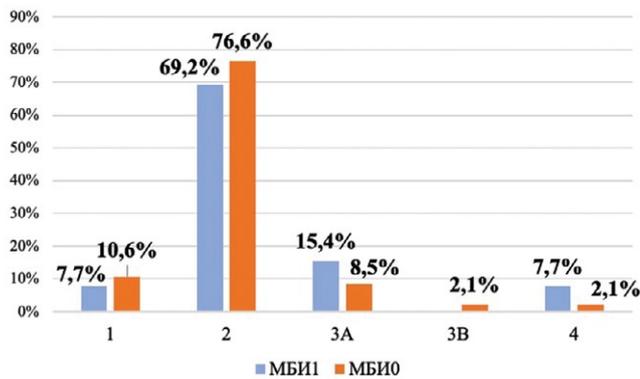


Рис. 2. Дефекты бедренной кости

Fig. 2. Femoral bone defects

Согласно результатам дооперационного МБИ, в группе 1 рост возбудителя отсутствовал в 12,8% ($n = 5$) наблюдений, в 17,9% ($n = 7$) были выделены микробные ассоциации, 42,8% ($n = 3$) из которых включали Гр(-) бактерии. В спектре выделенных из дооперационного материала возбудителей ведущая роль принадлежала стафилококкам (рис. 3), совокупная доля которых составила 76,3%. Доля метициллин-резистентных штаммов составила 11,1% среди *S. aureus* (MRSA) и 69,2% среди *S. epidermidis* (MRSE).

- *S. aureus*
 - *S. epidermidis*
 - *Enterococcus* spp.
 - Анаэробные бактерии
 - *Streptococcus* spp.
 - Fam. *Enterobacteriaceae*
 - *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*
 - Коагулазонегативные стафилококки*
 - Другие
- * — за исключением *S. epidermidis*.

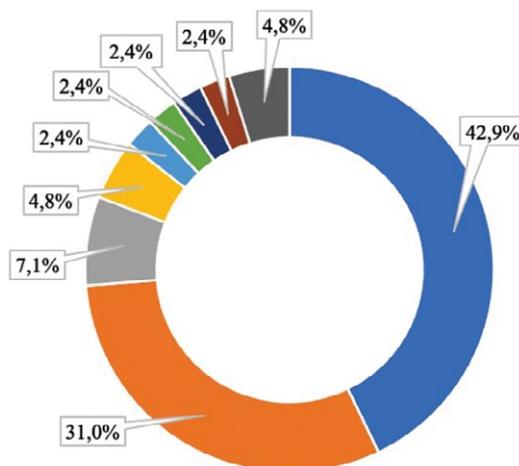


Рис. 3. Микробный спектр в группе 1 до операции

Fig. 3. Preoperative microbiology spectrum in Group 1

В послеоперационном периоде только у одного (2,6%) пациента группы 1 из интраоперационных материалов не был получен бактериальный рост, и инфекция была признана культуронегативной. Полибактериальная инфекция была диагностирована у 48,7% ($n = 19$) пациентов группы 1 и у 42,6% ($n = 20$) группы 2 ($p = 0,448$). Частота встречаемости микробных ассоциаций с Гр(-) возбудителями соответственно составила 36,8% ($n = 7$) и 30,0% ($n = 6$) ($p = 0,556$). Было установлено, что полибактериальная инфекция в сравнении с монобактериальной увеличивала риск неблагоприятного исхода более чем в 6,7 раза ($p = 0,02$; ОШ = 6,75; 95% ДИ 1,36–33,44), а наличие в составе микробных ассоциаций Гр(-) бактерий увеличивало риск неблагоприятного исхода лечения в 4 раза ($p = 0,058$; ОШ = 4,2; 95% ДИ 1,02–17,20).

Проведенный внутригрупповой анализ совпадения результатов МБИ до- и интраоперационных материалов в группе 1 показал в 17,9% случаев ($n = 7$) их полное несовпадение, еще в 41,05% ($n = 16$) результаты совпадали частично. В остальных 41,05% ($n = 16$) наблюдений результаты МБИ до- и интраоперационно взятых материалов не отличались. В ходе статистического анализа было установлено, что полное совпадение результатов МБИ до- и интраоперационных материалов более чем в 8 раз снижает риск развития рецидива ППИ ($p = 0,024$; ОШ = 0,121; 95% ДИ 0,015–0,990). Несмотря на некоторые отличия в результатах МБИ, в микробном спектре после операции также преобладали стафилококки, суммарная доля которых в группе 1 достигала 80% (табл. 4). В группе 2 на них приходилось только 57,3% микробного спектра, при этом в сравнении с группой 1 в 6 раз чаще встречались стрептококки, в 2,6 раза — анаэробные возбудители и представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Парентеральная антимикробная терапия у всех пациентов была начата в день операции после взятия образцов биоматериалов для микробиоло-

гического исследования, в среднем ее продолжительность в исследуемой когорте пациентов составила 8 дней (МКИ 7–11) и не различалась между группами ($p > 0,05$). Эмпирическую антибактериальную терапию получали 38,5% пациентов ($n = 15$) из тех, у кого были получены результаты МБИ на дооперационном этапе, т.к. выделенные возбудители входили в спектр активности антибиотиков, определяемых локальным протоколом для стартовой терапии. В группе 2 в 48,9% случаев ($n = 23$) была также назначена эмпирическая АБТ, у остальных 51,1% пациентов стартовая те-

рапия включала антибиотики, активные в отношении выделенных во время предшествующих saniрующих операций штаммов возбудителей, чаще всего характеризующихся высоким уровнем резистентности. До окончательной коррекции терапии проходило в среднем 5 дней (МКИ 3–6), этиотропная парентеральная антибактериальная терапия от момента ее назначения длилась 4 дня (МКИ = 1–7) с последующим переводом на пероральные формы препаратов. Коррекция антибактериальной терапии проводилась не у всех пациентов (табл. 5).

Таблица 4

Микробный спектр в группах по данным послеоперационных исследований, %

Возбудитель	Группа 1	Группа 2
<i>S. aureus</i>	35,40	25,30
<i>S. epidermidis</i>	32,30	21,30
Коагулазонегативные стафилококки*	12,30	10,70
Анаэробные бактерии	4,60	12,00
Fam. Enterobacteriaceae	3,10	8,00
<i>Acinetobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	3,10	4,00
<i>Streptococcus</i> spp.	1,50	9,30
<i>Enterococcus</i> spp.	1,50	5,30
Другие	6,20	4,00

* – за исключением *S. epidermidis*.

Таблица 5

Коррекция антибактериальной терапии в группах

Коррекция антибактериальной терапии	Группа 1		Группа 2	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%) рецидивов	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%) рецидивов
Не проводилась	17 (43,6)	1 (5,9)	15 (31,9)	0 (0)
Частично (1 препарат)	12 (30,8)	3 (25,0)	12 (25,5)	1 (8,3)
Полностью	10 (25,6)	2 (20,0)	20 (42,6)	4 (20,0)

Полная или частичная замена антибактериальных препаратов была выполнена в 56,4% ($n = 22$) и 68,1% ($n = 32$) случаев соответственно в группах 1 и 2. При этом в группе 2 в 1,7 раза чаще проводили полную смену парентеральной терапии. Несмотря на отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$), в обеих группах определялась тенденция увеличения частоты рецидивов в зависимости от необходимости смены антибактериальной терапии (см. табл. 5). На амбулаторном этапе лечения всем пациентам назначали пероральные антибиотики на 8 нед. Только в случае назначения линезолида максимальный срок приема составлял 4 нед. в соответствии с инструкцией по применению препарата, так как более длительный прием ассоциирован с высокой частотой развития нежелательных явлений.

Доля пациентов с неблагоприятным исходом лечения ППИ при сроке наблюдения 2 года в груп-

пах с наличием или отсутствием результата МБИ на момент операции составила соответственно 15,4% ($n = 6$) и 10,6% ($n = 5$) ($p = 0,536$; ОИШ = 1,53; 95% ДИ 0,43–5,45).

В дальнейший субанализ были включены факторы, статистически значимо ухудшающие исходы лечения: микробные ассоциации, наличие Гр(-) бактерий в составе микробных ассоциаций, заболевания соединительной ткани у пациентов, дефекты вертлужной впадины типов 2С и 3В, дефекты бедренной кости типа 3А.

Установлено, что у всех 18 пациентов (44,2%), включенных в исследование и не имеющих анализируемых факторов риска, было достигнуто стойкое купирование инфекции. При этом в группе 2 доля таких пациентов была в 1,9 раза больше, чем в группе 1 (табл. 6). Наличие одного фактора риска рецидива встречалось в 35,9% и 27,7% случаев соответственно в группах 1 и 2 ($n = 14$; $n = 13$), что

привело к рецидивам соответственно в 14,3% и 7,7% наблюдений ($n = 2$; $n = 1$). Пациентов с сочетанием двух и более факторов также было больше

в группе 1, при этом неблагоприятные исходы чаще имели место во второй группе (44,4%), чем в первой (33,3%).

Таблица 6

Сочетание факторов риска в группах

Сумма факторов	Группа 1		Группа 2	
	n (%)	n (%) рецидивов	n (%)	n (%) рецидивов
0	13 (33,3)	0 (0,0)	25 (53,2)	0 (0,0)
1	14 (35,9)	2 (14,3)	13 (27,7)	1 (7,7)
2 и более	12 (30,8)	4 (33,3)	9 (19,1)	4 (44,4)

В результате проведения дискриминантного анализа установлена статистически значимая прямая связь количества выявленных в ходе исследования факторов риска с неблагоприятным исходом лечения ($p < 0,001$). Чувствительность модели составила 72,7%, специфичность — 82,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой когорте пациентов эффективность купирования хронической ППИ ТБС после санирующего этапа составила 87,2% ($n = 75$), несмотря на высокую долю пациентов с полимикробной инфекцией (45,3%), которая, по данным научной литературы, является значимым фактором риска рецидивов ППИ [24]. Достигнутые результаты сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов. F. Li с соавторами в своем мета-анализе описывают благоприятные исходы после двухэтапного ревизионного эндопротезирования у 79,6% пациентов [14]. В мультицентровом исследовании В. J. Kildow с соавторами данный показатель составил 88,2% [15]. Согласно данным В. Ю. Мурылева с соавторами, эрадикация инфекции после санирующего этапа двухэтапного ревизионного эндопротезирования была достигнута в 92,1% случаев [16]. А. А. Кочиш с соавторами сообщили об эффективном купировании ППИ в 89% наблюдений в результате применения модифицированной тактики периоперационного ведения профильных пациентов [17].

По мнению некоторых исследователей, невозможность начать этиотропную антибактериальную терапию со дня операции негативно сказывается на исходах лечения [9]. Однако межгрупповой анализ эффективности в нашем исследовании не показал значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия результатов МБИ на момент выполнения операции: данный показатель составил 84,6% ($n = 33$) и 89,4% ($n = 42$) соответственно ($p = 0,535$). Необходимо отметить, что клинический профиль пациентов в группах сравнения отличался: у пациентов с установленной этиоло-

гией инфекционного процесса чаще встречалась инфекция мочевыводящих путей, многократные санирующие вмешательства в анамнезе и значительные дефекты костей, образующих ТБС. При этом стартовую эмпирическую терапию получали 38,5% и 48,9% пациентов в группах 1 и 2 соответственно. Необходимость стартовой терапии широкого спектра определяется существенными различиями в результатах МБИ до- и интраоперационных материалов, о которых сообщалось ранее [11]. В нашем исследовании в группе 1 полное совпадение результатов МБИ до- и интраоперационных материалов наблюдалось только в 41% наблюдений ($n = 16$). При этом доля полимикробной инфекции выросла в 2,7 раза: с 17,9% до операции ($n = 7$) до 48,7% после ($n = 19$). По нашему мнению, такие расхождения обусловлены особенностями патогенеза инфекционного процесса, ассоциированного с ортопедическими имплантатами: образованием сессильных форм бактерий в составе биопленок [18], внутриклеточным расположением микроорганизмов, а также колонизацией остеоцитарно-лакунарных канальцев, доказанной в отношении *S. aureus* [19, 20]. В группе 1 на данный возбудитель приходилось 35,4% микробного спектра, в группе 2 — только 25,3%.

Определенный вклад в сокращение дооперационного периода внесла пандемия COVID-19, когда сроки предоперационного обследования пациентов травматолого-ортопедического профиля повсеместно уменьшались с целью снижения риска вспышки коронавирусной инфекции среди госпитализированных больных [21]. Вследствие этого откладывать оперативное вмешательство до момента получения окончательных результатов МБИ зачастую не представлялось возможным. Отсутствие данных об этиологии инфекционного процесса определяет необходимость назначения пациентам в послеоперационном периоде эмпирической антибактериальной терапии по принципу “educated guess” [22], что требует регулярного проведения микробиологического мониторинга

спектра ведущих возбудителей и их антибиотико-резистентности [23]. Проведенное исследование показало, что необходимость смены парентеральной антибактериальной терапии сопровождалась увеличением частоты развития рецидивов ППИ.

Вне зависимости от наличия или отсутствия результатов МБИ на момент операции целый ряд факторов оказывал статистически значимое влияние на исходы лечения пациентов. Прежде всего, наличие микробных ассоциаций у пациента в 6,7 раза увеличивало риск развития рецидива ППИ), а наличие Гр(-) бактерий в их составе — в 4 раза). Наши более ранние исследования показывали аналогичную тенденцию: крайне низкий уровень купирования полимикробной инфекции — всего 27,8% ($p < 0,0001$). При этом участие в микробных ассоциациях Гр(-) возбудителей значимо увеличивало риск рецидива ($p = 0,07$) [24].

Другие определенные в ходе данного исследования факторы риска неблагоприятного исхода лечения ППИ также были отмечены в профильной литературе. В группе 1 среди пациентов с рецидивирующим характером инфекционного процесса 45% пациентов ($n = 9$) имели в анамнезе три и более санлирующих вмешательства. В исследовании Н. Abdelaziz с соавторами данный фактор более чем в 4 раза увеличивал риск реинфицирования ($p < 0,005$) [25]. Дефекты бедренной кости типа 3А, чаще встречавшиеся у пациентов с установленной этиологией ППИ (15,4%; $n = 6$), в 6,6 раза увеличивали вероятность неблагоприятного исхода ($p = 0,021$). По данным Р.А. Slullitel с соавторами, аналогичная потеря костной массы была ассоциирована с большим в 13,5 раза риском рецидива ППИ ($p < 0,003$) [26]. В нашем исследовании типы 2С и 3В также чаще наблюдались в группе 1 — 15,4% пациентов ($n = 6$) и 7,7% пациентов ($n = 3$), чем во второй — по 2,1% наблюдений ($n = 1$), и увеличивали риск развития рецидива соответственно в 6,7 и в 8 раз).

Дискриминантный анализ показал, что неблагоприятный исход санлирующего этапа лечения ППИ ТБС статистически значимо ($p < 0,001$) зависит от количества факторов риска у пациента. При

этом среди включенной в исследование когорты пациентов при наличии двух и более факторов риска неблагоприятный исход санлирующего этапа наблюдался в 38% случаев, с одним фактором риска — в 11,1%. При отсутствии факторов риска стойкая ремиссия инфекционного процесса была достигнута у всех пациентов.

Ограничение исследования

В данной работе ограничением является малый размер исследуемых групп, что учитывалось при выборе статистических методов. Также в работе не были рассмотрены такие факторы, как срок от эндопротезирования и манифестации инфекции до оказания первичной хирургической помощи, создание и преимущества локального депо антибиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени в научной литературе не проводили подобный анализ влияния наличия или отсутствия результатов микробиологического исследования на момент санлирующей операции, а принцип необходимости их получения перед хирургическим вмешательством не ставили под сомнение. Проведенное исследование показало, что наличие данных о возбудителе, выделенном из аспирата и/или тканевых биоптатов из периимплантной области свищевого хода в дооперационном периоде, не оказывало значимого влияния на эффективность лечения хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава ($p = 0,536$; ОШ 1,53; 95% ДИ 0,43–5,45). Однако с увеличением у пациента количества выявленных факторов риска значительно возрастала ($p < 0,001$) вероятность неблагоприятного исхода. По-видимому, результаты микробиологического исследования дооперационно взятых биоматериалов имеют гораздо большее значение как диагностический критерий при подозрении на перипротезную инфекцию, чем как критерий выбора препаратов для этиотропной антибактериальной терапии. Однако это предположение требует дальнейших исследований на большей выборке пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Государственное бюджетное финансирование.

Возможный конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

DISCLAIMERS

Funding source. State budgetary funding.

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Kurtz S.M., Lau E.C., Son M.S., Chang E.T., Zimmerli W., Parvizi J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3238-3245. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042.
- Wildeman P., Rolfson O., Soderquist B., Wretenberg P., Lindgren V. What Are the Long-term Outcomes of Mortality, Quality of Life, and Hip Function after Prosthetic Joint Infection of the Hip? A 10-year Follow-up from Sweden. *Clin Orthop Relat Res*. 2021;479(10):2203-2213. doi: 10.1097/CORR.0000000000001838.
- Chen A.F., Nana A.D., Nelson S.B., McLaren A. What's New in Musculoskeletal Infection: Update Across Orthopaedic Subspecialties. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(14):1232-1243. doi: 10.2106/JBJS.17.00421.
- Lange J., Troelsen A., Thomsen R.W., Søballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2012;4:57-73. doi: 10.2147/CLEP.S29025.
- Ahmad S.S., Orlik L., Ahmad S.J.S., Albers C.E., Siebenrock K.A., Klenke F.M. Obesity and smoking predict the results of two-stage exchange in septic revision hip arthroplasty: A cohort study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(3):467-471. doi: 10.1016/j.otsr.2019.01.006.
- Ascione T., Pagliano P., Balato G., Mariconda M., Rotondo R., Esposito S. Oral Therapy, Microbiological Findings, and Comorbidity Influence the Outcome of Prosthetic Joint Infections Undergoing 2-Stage Exchange. *J Arthroplasty*. 2017;32(7):2239-2243. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.057.
- Traverso G., Núñez J.H., Gehrke T., Citak M. Hypoalbuminemia increases the risk of failure following one-stage septic revision for periprosthetic joint infection. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(9):5641-5648. doi: 10.1007/s00402-023-04885-z.
- Bohl D.D., Shen M.R., Kayupov E., Cvetanovich G.L., Della Valle C.J. Is Hypoalbuminemia Associated With Septic Failure and Acute Infection After Revision Total Joint Arthroplasty? A Study of 4517 Patients From the National Surgical Quality Improvement Program. *J Arthroplasty*. 2016;31(5):963-967. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.025.
- Yang J., Parvizi J., Hansen E.N., Culvern C.N., Segreti J.C., Tan T. et al. Knee Society Research Group. 2020 Mark Coventry Award: Microorganism-directed oral antibiotics reduce the rate of failure due to further infection after two-stage revision hip or knee arthroplasty for chronic infection: a multicentre randomized controlled trial at a minimum of two years. *Bone Joint J*. 2020;102-B(6 Suppl A):3-9. doi: 10.1302/0301-620X.102B6.BJJ-2019-1596.R1.
- Peterson B.W., He Y., Ren Y., Zerdoum A., Libera M.R., Sharma P.K. et al. Viscoelasticity of biofilms and their recalcitrance to mechanical and chemical challenges. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39(2):234-245. doi: 10.1093/femsre/fuu008.
- Артюх В.А., Божкова С.А., Бояров А.А., Муравьева Ю.В., Кочиш А.А. Эффективность одноэтапного ревизионного эндопротезирования при свищевой форме хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):9-22. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-9-22.
- Artyukh V.A., Bozhkova S.A., Boyarov A.A., Muravyova J.V., Kochish A.A. Efficiency of the One-Stage Revision Hip Arthroplasty in Chronic Periprosthetic Joint Infection with Sinus Tract. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(2):9-22. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-9-22.
- Paprosky W.G., Perona P.G., Lawrence J.M. Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. *J Arthroplasty*. 1994;9(1):33-44. doi: 10.1016/0883-5403(94)90135-x.
- Della Valle C.J., Paprosky W.G. The femur in revision total hip arthroplasty evaluation and classification. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(420):55-62. doi: 10.1097/00003086-200403000-00009.
- Li F., Qiao Y., Zhang H., Cao G., Zhou S. Comparable clinical outcomes of culture-negative and culture-positive periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):210. doi: 10.1186/s13018-023-03692-x.
- Kildow B.J., Springer B.D., Brown T.S., Lyden E., Fehring T.K., Garvin K.L. Long Term Results of Two-Stage Revision for Chronic Periprosthetic Hip Infection: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022;11(6):1657. doi: 10.3390/jcm11061657.
- Мурьев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Иваненко Л.Р., Сорокина Г.Л., Рукин Я.А. и др. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):95-104. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-95-104.
- Murylev V.Y., Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Ivanenko L.R., Sorokina G.L., Rukin Y.A. et al. The First-Stage Treatment Algorithm for Deep Infected Total Hip Arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4):95-104. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-95-104.
- Кочиш А.А., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Афанасьев А.В., Торопов С.С. Совершенствование периоперационного ведения пациентов при санирующих операциях по поводу перипротезной инфекции в области тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(1):143-152. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-143-152.
- Kochish A.A., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Liventsov V.N., Afanas'ev A.V., Toropov S.S. Improvement of Perioperative Management of Patients Undergoing Surgical Treatment for Hip Periprosthetic Joint Infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(1):143-152. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-143-152.
- Mooney J.A., Pridgen E.M., Manasherob R., Suh G., Blackwell H.E., Barron A.E. et al. Periprosthetic bacterial biofilm and quorum sensing. *J Orthop Res*. 2018;36(9):2331-2339. doi: 10.1002/jor.24019.
- Gimza B.D., Cassat J.E. Mechanisms of Antibiotic Failure During Staphylococcus aureus Osteomyelitis. *Front Immunol*. 2021;12:638085. doi: 10.3389/fimmu.2021.638085.
- de Mesy Bentley K.L., Trombetta R., Nishitani K., Bello-Irizarry S.N., Ninomiya M., Zhang L. et al. Evidence of Staphylococcus Aureus Deformation, Proliferation, and Migration in Canaliculi of Live Cortical Bone in Murine Models of Osteomyelitis. *J Bone Miner Res*. 2017;32(5):985-990. doi: 10.1002/jbmr.3055.
- McCoy M., Touchet N., Chapple A.G., Cohen-Rosenblum A. Total Joint Arthroplasty Patient Demographics Before and After Coronavirus Disease 2019 Elective Surgery Restrictions. *Arthroplast Today*. 2023;20:101081. doi: 10.1016/j.artd.2022.101081.

22. Goh G.S., Parvizi J. Diagnosis and Treatment of Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2022;37(8):1488-1493. doi: 10.1016/j.arth.2022.01.061.
23. Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н. и др. Одноцентровое ретроспективное исследование 12-летней динамики спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции (2011–2022 гг). *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(1):66-75. doi: 10.17816/2311-2905-16720.
Kasimova A.R., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Radaeva K.S., Rukina A.N., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M. Single-center retrospective study of 12-year dynamics of the spectrum of leading pathogens of orthopedic infection (2011-2022). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(1): 66-75. doi: 10.17816/2311-2905-16720.
24. Bozhkova S., Tikhilov R., Labutin D., Denisov A., Shubnyakov I., Razorenov V. et al. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip. *J Orthop Traumatol*. 2016;17(4):369-376. doi: 10.1007/s10195-016-0417-8.
25. Abdelaziz H., Grüber H., Gehrke T., Salber J., Citak M. What are the Factors Associated with Re-revision After One-stage Revision for Periprosthetic Joint Infection of the Hip? A Case-control Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(10):2258-2263. doi: 10.1097/CORR.0000000000000780.
26. Slullitel P.A., Oñativia J.I., Zanotti G., Comba F., Piccaluga F., Buttaro M.A. One-stage exchange should be avoided in periprosthetic joint infection cases with massive femoral bone loss or with history of any failed revision to treat periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B(7):1247-1253. doi: 10.1302/0301-620X.103B7.BJJ-2020-2155.R1.

Сведения об авторах

✉ Олейник Юлия Владимировна

Адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Байкова, д. 8

<http://orcid.org/0009-0001-1654-1536>

e-mail: hamster715@gmail.com

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук,
профессор

<http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Артюх Василий Алексеевич — д-р мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>

e-mail: artyukhva@mail.ru

Антипов Александр Павлович

<https://orcid.org/0000-0002-9004-5952>

e-mail: a-p-antipov@ya.ru

Торопов Сергей Сергеевич

<https://orcid.org/0000-0002-9451-1834>

e-mail: doctoropovss@yandex.ru

Authors' information

✉ Yuliya V. Oleinik

Address: 8, Akademika Baykova str., St. Petersburg,
195427, Russia

<http://orcid.org/0009-0001-1654-1536>

e-mail: hamster715@gmail.com

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Professor

<http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Vasily A. Artyukh — Dr. Sci. (Med.)

<https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>

e-mail: artyukhva@mail.ru

Alexander P. Antipov

<https://orcid.org/0000-0002-9004-5952>

e-mail: a-p-antipov@ya.ru

Sergey S. Toropov

<https://orcid.org/0000-0002-9451-1834>

e-mail: doctoropovss@yandex.ru