

Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции

Н.С. Николаев^{1,2}, Л.В. Любимова¹, Н.Н. Пчелова¹, Е.В. Преображенская¹,
А.В. Алексеева¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары, Россия

² ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

Реферат

Актуальность. Формирование панрезистентности микроорганизмов, микробных биопленок на эндопротезах, частота реинфекций обуславливают поиск оптимальных материалов эндопротезов для лечения перипротезной инфекции (ППИ). **Цель исследования** — сравнить эффективность двухэтапного лечения ППИ с установкой на первом этапе одновременно со спейсером имплантатов, покрытых двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным легированным серебром углеродом (ДУ ЛЦУ+Ag), и традиционной методики с использованием в ходе ревизии только спейсера. **Материал и методы.** В исследование были включены 72 пациента с ППИ коленного ($n = 42$) и тазобедренного ($n = 30$) суставов. Контрольная группа (стандартная ревизия) — 35 пациентов, основная (ДУ ЛЦУ+Ag имплантат в составе спейсера) группа — 37 пациентов. Средний возраст пациентов — 61 год. В обеих группах на втором этапе ревизии временные имплантаты заменяли на постоянные. Методы оценки: клинический, рентгенологический, лабораторный, микробиологический, катанестический. **Результаты.** Маркеры воспаления и цитоз синовиальной жидкости в группах на первом этапе ревизии имели высокие равноценные стартовые значения. На втором этапе лейкоциты и цитоз достигли нормальных цифр, СОЭ была снижена в обеих группах в 2 раза, СРБ — в 5 раз в основной группе. Исследование мазков из зева и носа выявило рост *Staphylococcus aureus* в 24,3–32,4% в обеих группах. Ведущий возбудитель ППИ — стафилококковая флора, доля MRSA в структуре которой составила по 7,1%, MRSE — от 62,5 до 66,7%. Конечные точки оценки результата лечения — респейсер на втором этапе санации, возникновение рецидива ППИ. В контрольной группе после лечения было установлено больше респейсеров (5), чем в основной группе (1). В контрольной группе было два рецидива ППИ через 11 мес., в то время как в основной группе таких случаев не было. **Заключение.** Исследование показало статистически значимо лучшие результаты лечения ППИ при использовании спейсеров с имплантатами, покрытыми ДУ ЛЦУ+Ag, по сравнению с традиционной методикой лечения.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, ревизионное эндопротезирование, имплантаты, микробные биопленки, антибиотикорезистентность, антибактериальное покрытие.

Николаев Н.С., Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Алексеева А.В. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(4):98-108. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108.

Cite as: Nikolaev N.S., Lyubimova L.V., Pchelova N.N., Preobrazhenskaya E.V., Alekseeva A.V. [Treatment of Periprosthetic Infection with Silver-Doped Implants Based on Two-Dimensional Ordered Linear Chain Carbon]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019;25(4):98-108. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108.

Преображенская Елена Васильевна / Elena V. Preobrazhenskaya; e-mail: fc@orthoscheb.com

Рукопись поступила/Received: 10.10.2019. Принята в печать/Accepted for publication: 07.11.2019.

Treatment of Periprosthetic Infection with Silver-Doped Implants Based on Two-Dimensional Ordered Linear Chain Carbon

N.S. Nikolaev^{1,2}, L.V. Lyubimova¹, N.N. Pchelova¹, E.V. Preobrazhenskaya¹, A.V. Alekseeva¹

¹ Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation

² Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Abstract

Relevance. Formation of pan-resistance microorganisms, microbial biofilms on implants and recurrent infection rate stimulate the search for optimal prosthesis materials for treatment of periprosthetic infection (PJI). **Purpose of the study** — to compare the efficiency of two stage PJI treatment with simultaneous implantation of a spacer in combination with implants with silver-doped coatings based on two-dimensionally ordered linear chain carbon (TDOLCC+Ag) during the first stage and the conventional revision with a spacer only. **Materials and methods.** The study included 72 patients with PJI of the knee ($n = 42$) and hip ($n = 30$) joints. Control group (conventional revision) consisted of 35 patients and the main group (TDOLCC+Ag coated implant incorporated in a spacer) — 37 patients. Mean age of the patients was 61 years. Temporary components were replaced by the final components during revision at the second stage. Evaluation methods: clinical, X-ray, laboratory, microbiological and follow up history. **Results.** Inflammation markers and synovial fluid cytosis in the groups at the first revision stage featured equal high base values. During the second stage leucocyte count and cytosis reached normal values, ESR decreased twofold in both groups, CRP decreased five times in the main group. Throat and nasal swabs demonstrated growth of *Staphylococcus aureus* at 24.3-32.4% in both groups. The leading inducer of PJI was staphylococcal flora with MRSA share of 7.1% and MRSE — from 62.5 to 66.7%. End-points of evaluating treatment outcomes were revision spacer implantation at the second stage of sanitation and recurrent PJI. Control group featured implantation of more revision spacers (5) as compared to the main group (1) after the treatment. Two recurrent PJIs were reported for the control group in 11 months while no recurrent infection was reported for the main group. **Conclusion.** The study demonstrated statistically significant improvement in the outcomes of PJI treatment by spacers with implants coated by TDOLCC+Ag as compared to the conventional treatment option.

Keywords: periprosthetic infection, revision arthroplasty, implants, microbial films, antibiotic resistance, antibacterial coating.

Введение

Увеличение числа операций эндопротезирования суставов влечет за собой рост количества инфекционных осложнений [1, 2]. По данным М.М. Kheir с соавторами [3] и V.E. Krebs с соавторами [4], инфекционные осложнения составляют до 2,2% при протезировании тазобедренного сустава (ТБС) и до 2,3% при протезировании коленного сустава (КС). Частота осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава в России в 2017 г. составила 0,4%, коленного сустава — 0,2% [5].

Лечение перипротезной инфекции (ППИ) всегда очень затратно и проблематично. Это связано с формированием панрезистентности микроорганизмов, микробных биопленок на компонентах эндопротезов, дефицитом костной ткани, возникающим при каждом последующем оперативном вмешательстве, высокими экономическими затратами из-за многоэтапности оперативных вмешательств и частоты реинфекций. ППИ имеют и социальный аспект, так как ведут к снижению качества жизни, инвалидизации и, возможно, к летальному исходу [6, 7].

Значимым фактором риска развития инфекции в области хирургического вмешательства является *Staphylococcus aureus* в носоглотке [8, 9, 10, 11]. Профилактика ППИ путем деколони-зации метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* может уменьшить количество случаев заражения в месте хирургического вмешательства примерно на 39% [12].

В настоящее время для лечения ППИ в большинстве случаев практикуется двухэтапное протезирование. Цель первого этапа — санация сустава с использованием спейсера в сочетании с механической обработкой патологических тканей, в том числе ультразвуком, для разрушения микробных биопленок. Установка постоянного эндопротеза проводится на втором этапе эндопротезирования. Биопленка защищает патогены от воздействия на них антибиотиков [13]. Для повышения эффективности лечения необходимо создать условия, предотвращающие образование микробных биопленок в области постоянного или временного сустава (спейсера) [6, 14].

Перспективным направлением в медицине является создание имплантатов с поверхностной бактериальной активностью. В некоторых исследованиях изучалась способность модификаций поверхности имплантата минимизировать бактериальную адгезию, ингибировать образование биопленки и обеспечивать эффективное уничтожение бактерий для защиты имплантированных биоматериалов. В одном из исследований показано ингибирование образования биопленки на титановых имплантатах на йодной подложке [15]. В другой публикации сообщается о результатах применения имплантатов с алмазоподобными покрытиями [16].

В ходе мультицентрового клинического исследования, которое выполнялось под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), была разработана, апробирована *in vitro* и запатентована методика обработки титановых пластин линейно-цепочечным наноструктурированным углеродом, легированным серебром (ДУ-ЛЦД+Ag) (патент РФ на изобретение № 2697855).

В лабораторных условиях была доказана способность такого покрытия к полному предотвращению формирования микробных биопленок антибиотикорезистентными штаммами *S. aureus* и *P. aeruginosa* с ранее выявленной высокой способностью к пленкообразованию. Покрытия были сформированы методом ионно-стимулированной конденсации углерода в вакууме на поверхностях титановых пластин [17].

В связи с тем, что биопленка начинает формироваться в первые часы после артропластики, очень важно, чтобы материал имплантата был устойчив к ее образованию и не токсичен для пациента [7, 18]. Покрытия ДУ ЛЦУ+Ag на этапе исследования были изучены на предмет антибактериальной активности, поверхностной бактерицидной активности, устойчивости к механическим воздействиям, антибиопленочной активности, биологической совместимости. Выявленная бактерицидная активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также способность покрытий к предотвращению образования микробных биопленок [7] в сочетании с высокой механической устойчивостью и отсутствием цитотоксического эффекта [18] послужили основанием для гипотезы о возможности повышения результативности saniрующих оперативных вмешательств по поводу ППИ путем использования серебра в качестве покрытия имплантатов.

Цель исследования — сравнить эффективность двухэтапного ревизионного лечения ППИ с установкой на первом этапе одновременно со спейсером имплантатов, покрытых двумерно-

упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром (ДУ ЛЦУ+Ag), и традиционной методики лечения с применением в ходе ревизии только спейсера.

Материал и методы

В исследование были включены 72 пациента с развившейся после эндопротезирования ТБС и КС ППИ, лечение которых проводилось в 2017—2018 гг. в ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары), далее — Центр. Исследование проведено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации 1975 г. в пересмотре 1983 г.

Критерий включения — наличие у пациентов ППИ, развившейся после первичного и ревизионного эндопротезирования ТБС и КС.

Критерии исключения: планируемая одноэтапная санация, отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам обеих групп в соответствии с утвержденной схемой назначалась этиотропная антибиотикотерапия (АБТ): 2 нед. — внутривенное введение, затем 6 нед. — пероральный прием, 2 нед. — перерыв, затем — контрольное трехкратное микробиологическое исследование синовиальной жидкости оперированного сустава [19]. Интервал между двумя этапами ревизионного протезирования составлял в среднем 13 нед. [95% ДИ 6–56].

Во время первого этапа осуществлялись хирургическая санация гнойного очага, ревизия с удалением патологических тканей и компонентов эндопротеза, остатков цемента, тщательное промывание операционной раны с применением пульс-лаважа. Затем проводили установку подобранного спейсера либо формировали его интраоперационно с применением форм с учетом индивидуальных размеров. Антимикробный компонент спейсера представлял собой костный цемент с гентамицином и добавлением порошка ванкомицина из расчета 5–10% от массы цемента (в зависимости от выделенного микроорганизма на этапе диагностики ППИ).

Пациенты были разделены на группы по временному принципу: к контрольной группе отнесены все пациенты с ППИ, прооперированные в 2017 г., к основной — в 2018 г. (после поступления партии имплантатов с ДУ ЛЦУ+Ag).

Пациентам I (контрольной) группы, в которую вошли 35 человек, в ходе первого этапа санации устанавливали спейсеры с антибиотиком (АБ) (рис. 1а). Пациентам II группы (основной), которую составили 37 больных, во время первого этапа санации устанавливали спейсеры с АБ, включающие имплантаты с покрытием ДУ ЛЦУ+Ag (рис. 1б).

Покрытие ДУ ЛЦУ+Ag было синтезировано в вакуумной установке «УРМ 3.279,070 Алмаз»

(Россия) методом ионно-стимулированной конденсации углерода и серебра. В графитовом катоде высверливались отверстия, в которые вставлялись серебряные штифты. Синтез пленки ДУ ЛЦУ+Ag производился путем конденсации ионов серебра и углерода на титановом имплантате в результате термического испарения и ионного распыления в потоке с ионами аргона (рис. 2.)



Рис. 1. Вид имплантатов:
а — без покрытия; б — с покрытием ДУ ЛЦУ+Ag

Fig. 1. Implant type:
а — no coating; б — with TDOLCC+Ag coating

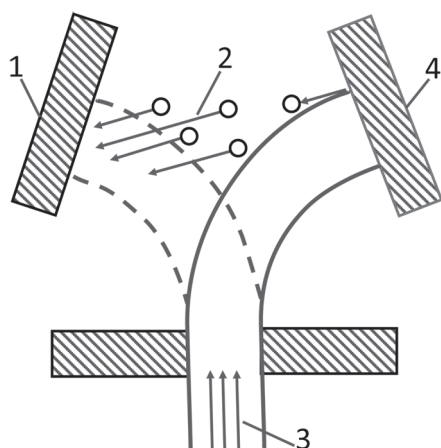


Рис. 2. Схема метода получения углеродных пленок:
1 — подложка (пластина из титана);
2 — поток углерода; 3 — поток ионов аргона;
4 — графитовая мишень

Fig. 2. Drawing of obtaining carbon films:
1 — base (titanium plate);
2 — carbon stream; 3 — stream of argon ions;
4 — graphite target

Эти имплантаты серийного производства, имеющие напыление серебра для предотвращения колонизации инфекционного агента, не изменяющие геометрических параметров имплантата, не являются кастомизированными (индивидуально изготовленными). Для лечения ППИ КС покрытие наносилось на тиббиальный компонент имплантата, для ТБС — на ножку и головку временного протеза. При этом площадь покрытия имплантатов

не играет роли, поскольку отсутствует прямой лечебный эффект. Сохранение или замещение связочного аппарата КС при установке временного эндопротеза значения не имело и не учитывалось при анализе результатов, поскольку не ставилась цель снизить мобильность сустава на данном этапе лечения. Фиксация имплантатов, покрытых ДУ ЛЦУ+Ag, проводилась на цемент с АБ (гентамицин с добавлением ванкомицина в зависимости от выделенной микрофлоры). Мы также не оценивали наличие и размеры возможных костных дефектов перед вторым этапом санации из-за отсутствия связи между целью исследования и особенностями костной ткани пациента.

Диагностика ППИ основывалась на клинических данных: боль, лихорадка или локальная гипертермия, отек, наличие свищевого хода (на основе данных УЗИ и фистулографии), положительные результаты посева крови — как в виде отдельных симптомов, так и в сочетании. Диагноз дополняли результаты рентгенологического исследования и лабораторные данные (повышение уровня лейкоцитов и СОЭ в общем анализе крови, СРБ, выраженность цитоза в синовиальной жидкости с бактериологическим посевом на микрофлору). По нашим требованиям, перед первым этапом санации пациент должен предоставить результаты трех пункций, одна из которых в обязательном порядке проводится в Центре. В случае выявления высоковирулентного организма (*Staphylococcus aureus*, грамотрицательная и анаэробная флора) достаточно получения одного результата [19]. С учетом предоставленных результатов пункций суставов, проведенных по месту жительства пациента, исследование синовиальной жидкости на цитоз до первого этапа проводилось нами от одного до трех раз. Пункции сустава с оценкой уровня цитоза проводились с той же кратностью перед вторым этапом санации для контроля ее эффективности. Временные интервалы между пункциями составляли 1–7 дней.

Значения цитоза в группах рассчитывались как среднее арифметическое отдельно для однократных, двух- и трехкратных пункций.

На этапе диагностики ППИ у пациентов брали мазки из зева и носа на носительство *Staphylococcus aureus*, MSSA и MRSA. В ходе первого и второго этапов ревизии интраоперационно для микробиологического исследования изымались ткани (от 3 до 6 образцов) и удаленные компоненты эндопротезов (в т.ч. временные имплантаты, покрытые ДУ ЛЦУ+Ag). Для выделения микроорганизмов из микробных биопленок удаленные компоненты эндопротезов подвергались ультразвуковой (УЗ) обработке в УЗ-машине BRANSON 8510 (США) в течение 5 мин при частоте 40 ± 2 кГц и мощности $0,22 \pm 0,04$ Вт/см² с дальнейшим посевом полученных смывов.

На этапе катамнеза уточнялись и оценивались исходы ревизионного эндопротезирования (наличие рецидивов ППИ). Сроки наблюдения рассчитывались как среднее арифметическое количества

месяцев от момента проведенной на втором этапе санации операции до контрольного осмотра пациента и составили в среднем 11 мес. [95% ДИ 24–30]. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

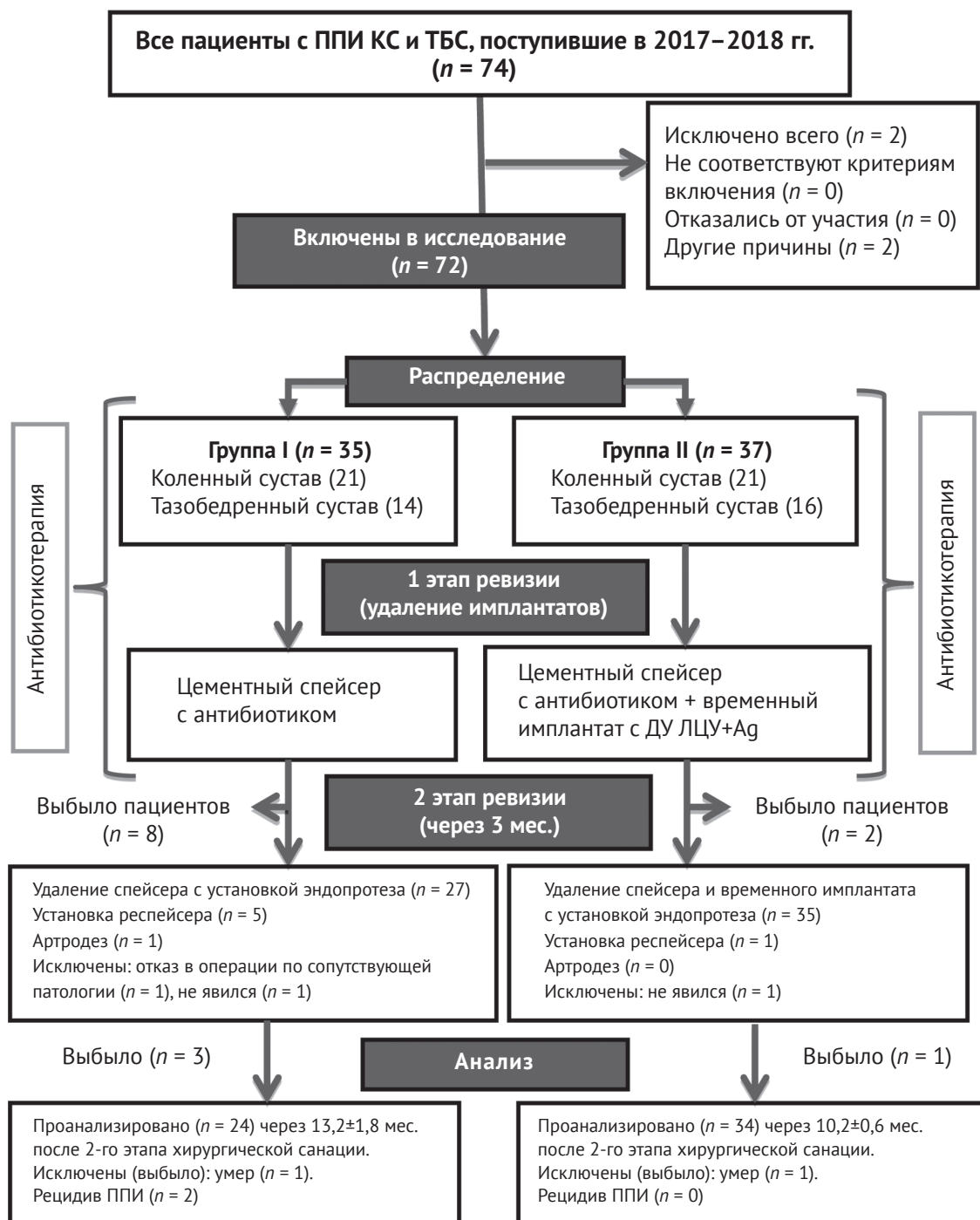


Рис. 3. Блок-схема дизайна исследования

Fig. 3. Study design flowchart

Статистический анализ

Работа с первичными данными включала разработку и заполнение в МИС «Медиалог» индивидуальной клинической карты пациента для каждой единицы наблюдения, ведение записей в фиксированные моменты времени (до операции, интраоперационно и на этапе катамнеза), формирование протокола исследования по контрольным временным точкам. В соответствии с заданными параметрами проводилась выборка данных в МИС «Медиалог».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2007. Соответствие значений выборки нормальному распределению в MS Excel подтверждали графическим методом, что позволило отражать результаты в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки (m). Для оценки статистической значимости различий средних значений в группах использовали t -критерий Стьюдента, тест Фишера, χ^2 . При ДИ 95% разницу считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Изначально в исследование было включено 74 пациента с ППИ. Два пациента исключены из контрольной группы по причине проведения одноэтапной ревизионной санации, выполненной на сроке до 4 нед. после первичного эндопротезирования ТБС. Для определения хирургической тактики лечения ППИ (число этапов ревизии) мы учитывали срок давности ее дебюта на момент обращения пациента.

На втором этапе санации выбыли из исследования 10 пациентов. Из контрольной группы выбыло 8 пациентов: установка респейсера — 5, артродез — 1, отказ в операции по причине сопутствующей патологии и «жизнь со спейсером» — 1, не явился по неизвестной причине один пациент. Из основной группы выбыли 2 пациента: установка респейсера — 1, не явился в связи с обращением в другую медицинскую организацию — 1.

Группы пациентов были равнозначны по полу: соотношение мужчин и женщин составило в I группе 20 и 15, во II группе — 19 и 18 человек соответственно. Средний возраст в группах составил 61 год [95% ДИ 30–80]. По локализации инфекционного процесса также не было различий: КС — по 21 случаю в каждой группе, ТБС в I группе — 14, во II — 16 случаев. По данным анализа осложнений эндопротезирования КС и ТБС за 2017–2018 гг., зарегистрировано развитие ППИ после первичного протезирования на сроках до 4 нед. (раннее) у 10 пациентов в I группе и у 13 пациентов во II группе исследования; после 4-х нед. (позднее) — у 27 и 24 пациентов соответственно. Группы были сопоставимы по срокам развития ППИ ($p > 0,05$).

Из 10 пациентов I (контрольной) группы с ранней ППИ 8 человек обратились в Центр в срок более 4 нед. после первичного эндопротезирования, что послужило показанием к проведению двухэтапной ревизии.

Клиническая картина ППИ в обеих группах в 100% была представлена болевым синдромом. Отек и гиперемия в I группе присутствовали у 67,2% и 32,4% наблюдаемых, во II группе — в 62,8% и 37,2% случаев соответственно. Наличие свища отмечено в I группе в 27%, во II — в 23,3% случаев. Диагноз сепсиса подтвержден клинически и лабораторно в каждой из исследуемых групп (по одному случаю).

Исследование мазков из зева и носа на носительство *Staphylococcus aureus* выявило положительные результаты в 12 случаях (32,4%) в I группе и в 9 (24,3%) — во II группе, что указывает на значимость носительства условно-патогенной микрофлоры в этиологии ППИ.

Исследование маркеров воспаления на этапе диагностики ППИ показало превышение нормальных значений в обеих группах без значимых различий в количестве лейкоцитов и уровне СОЭ и СРБ. На фоне лечения ППИ количество лейкоцитов в обеих группах достигло нормальных ($4-9 \times 10^9/\text{л}$) значений ($p < 0,05$). Отмечалось статистически значимое снижение СОЭ в 2 раза по сравнению с исходными данными (< 20 мм/ч в обеих группах); значимое снижение СРБ в основной группе в 5 раз (< 5 мг/мл). В контрольной группе исследование СРБ в динамике не проводилось (табл. 1).

Трехкратное исследование уровня цитоза синовиальной жидкости на этапе диагностики ППИ выявило повышение содержания лейкоцитов в обеих группах выше допустимых норм (табл. 2).

На фоне лечения отмечалось выраженное снижение уровня лейкоцитов в синовиальной жидкости до целевых значений (при наличии имплантата КС или ТБС) в обеих группах.

Микробиологический пейзаж исследуемых пунктатов, образцов тканей и смывов с удаленных имплантатов (после УЗ-обработки) в обеих группах в половине случаев (I группа — 52,6%, II — 48,6%) был представлен стафилококковой микрофлорой, из них доля коагулазонегативных стафилококков составила 36,8% и 21,6% соответственно. В структуре стафилококковой микрофлоры доля MRSA составила в обеих группах по 7,1%, удельный вес MRSE в I группе — 66,7%, во II группе — 62,5% (табл. 3).

В последние годы эпидермальный стафилококк (микроорганизм, являющийся условно-патогенной микрофлорой человека) занимает второе место после *Staphylococcus aureus* в этиологии имплантат-ассоциированной инфекции после ортопедических операций [25, 26], что подтверждается и нашими

данными. Культуронегативные инфекции выявлены в I группе в 15,8%, во II группе — в 24,3% случаев. По литературным данным, подобные результаты встречаются в 8–45% случаев и зачастую связаны с предшествующей антибактериальной терапией [27, 28, 29]. Грамотрицательная инфекция была представлена в небольшой доле случаев.

Микст-инфекцию в I группе представили 4 случая в виде сочетаний: 1) *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus oralis/mitis, *Acinetobacter baumannii*; 2) *Streptococcus oralis/mitis*, *Streptococcus salivarius*; 3) MRSE, *Corynebacterium striatum*; 4) *Streptococcus agalactae*, *Corynebacterium minutissimum*. Во II группе выявлены 3 случая сочетаний: 1) *Staphylococcus aureus* MRSA, *Corynebacterium striatum*; 2) *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus*; 3) *Enterobacter cloacae*; *Corynebacterium striatum*, *Enterococcus faecalis*.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови на этапах ревизионного эндопротезирования

Показатели	Группа	До первого этапа реЭП		До второго этапа реЭП		p до 1 эт. vs до 2 эт.
		M±m	p*	M±m	p*	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	I	9,4±0,5	>0,05	6,7±0,3	>0,05	<0,05
	II	9,2±0,5		7,0±0,3		
СОЭ, мм/час	I	56,4±4,2	>0,05	21,4±3,2	>0,05	<0,05
	II	60,2±5,4		25,2±3,4		
СРБ, мг/мл	I	73,3±12,2	>0,05	–	–	–
	II	71,2±10,6		13,2±2,2		

* I группа по сравнению со II группой.

Таблица 2

Результаты трехкратного исследования пунктатов синовиальной жидкости в исследуемых группах на этапе диагностики ППИ и после санации

Группа	Пункция											
	перед первым этапом санации						перед вторым этапом санации					
	первая	p	вторая	p	третья	p	первая	p	вторая	p	третья	p
I n = 35	22694± 5739,2 (n = 20)	<0,05	14813± 8506,4 (n = 8)	<0,05	24045± 14547,2 (n = 7)	>0,05	369,3± 144,9 (n = 19)	<0,05	480,3± 176,2 (n = 4)	>0,05	308± 107,8 (n = 12)	>0,05
II n = 37*	52919± 10199,8 (n = 6)		41090,2± 8978,4 (n = 15)		23608± 10219,3 (n = 14)		1475,6± 523,1 (n = 16)		1331,9± 768,6 (n = 11)		527,4± 243,5 (n = 10)	

* У 2 пациентов II группы перед первым этапом санации пунктаты не взяты из-за наличия свища.

Таблица 3

Микробиологический пейзаж в I и II группах на основе микробиологического посева пунктатов интраоперационных тканей и смывов с удаленных имплантатов

Возбудители	I группа	II группа
Culture negative	6 (15,8%)	9 (24,3%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (36,8%)	10 (27%)
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i> (CoNS)	6 (15,8%)	8 (21,6%)
Gram-negative <i>bacilli</i>	2 (5,3%)	1 (2,7%)
<i>Streptococci</i> , <i>Enterococci</i>	6 (15,8%)	6 (16,24%)
Микс-инфекция	4 (10,5%)	3 (8,2%)

Наибольшей чувствительностью для получения положительных посевов из исследуемых биологических материалов в обеих группах обладали смывы с поверхности имплантатов после УЗ-обработки. Меньшей чувствительностью отличались пунктаты (в I группе — 67,7%, во II — 92,8%) и тканевые биоптаты (96,7% и 71,4% соответственно).

После первого этапа санации положительные результаты посева пунктата (*Staphylococcus aureus*) чаще обнаруживались в I группе ($n = 3$), по сравнению с группой II ($n = 1$). Однако эти различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Кроме того, в I группе выявлены пациенты ($n = 2$) с отрицательными результатами посевов, но с наличием комплекса признаков продолжающейся ППИ (клиническая картина инфекции, высокие

показатели цитоза пунктатов и сохраняющийся лейкоцитоз с повышенной СОЭ). В результате неудачного исхода первого этапа санации в I группе подверглись повторной санации 5 пациентов (14,3%), во II — 1 пациент (2,7%). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, выявлена четкая тенденция к большей эффективности экспериментальных спейсеров ($p = 0,0891$). Один случай в контрольной группе завершился артродезированием сустава. На этапе катамнеза выявлены 2 случая рецидива ППИ в контрольной группе и по одному летальному случаю в обеих группах (табл. 4).

Тест Фишера и значение χ^2 подтвердили статистическую значимость выявленных различий в частоте неудач в обеих группах ($p < 0,05$).

Таблица 4

Исходы лечения ППИ

Срок наблюдения	Результат	I группа $n = 35$	II группа $n = 37$
Промежуточный, через 13 нед. после первого этапа [95% ДИ 6–56]	Положительный посев пунктата	3	1
	Отрицательный посев + клинические проявления ППИ	2	0
	Повторные ревизии	5	1
Окончательный через 11 мес. после второго этапа [95% ДИ 2–30]	«Жизнь со спейсером»	1	0
	Летальный исход (причина неизвестна)	1	1
	Не осмотрены, причины неявки	1 (неизвестно)	1 (обращение в другую клинику)
	Рецидив ППИ	2	0
	Артродез	1	0

Обсуждение

Поскольку ППИ является проблемой как для пациента, так и для оперирующего хирурга, существуют различные подходы к тактике оперативного лечения ППИ. В последнее время все больше авторов склоняются к одноэтапной тактике лечения [30, 31, 32]. В нашем исследовании было два случая одноэтапных ревизий у пациентов с ранней ППИ, обратившихся в сроки менее 4 недель от ее начала.

Однако реальная практика показывает следующее: несмотря на то, что инфекция возникла на сроках до 4 недель, пациент попадает в специализированное учреждение в более поздние сроки, поэтому чаще приходится применять тактику двухэтапного протезирования [20, 33]. При этом на амбулаторном этапе по месту жительства пациенту оказывается медицинская помощь, зачастую основанная на рекомендациях по приему АБ, что

дает возможность микроорганизмам мутировать, вырабатывать механизмы защиты (селекция резистентных штаммов), что обуславливает скрытую клинику воспаления. Поскольку время до 4 недель часто бывает упущено, а, как известно, в более поздние сроки биопленка становится зрелой [20], основной тактикой лечения ППИ в большинстве случаев остается двухэтапная санация, что и применялось в нашем исследовании. Для проведения более эффективной санации на первом этапе нами были предприняты попытки поиска таких поверхностей имплантатов, которые обладали бы комплексом свойств, помогающих препятствовать формированию биопленок, обладали бактерицидностью наряду с биологической совместимостью. Такими свойствами обладали титановые поверхности с покрытием ДУ ЛЦУ+Ag. Наше исследование подтвердило, что пациенты с ППИ часто имеют

отягощенный анамнез в виде наличия очагов хронической инфекции (носительство *Staphylococcus aureus* в носовых ходах и зеве). Некоторые авторы полагают, что носительство *Staphylococcus aureus* увеличивает риск возникновения инфекционных осложнений у пациентов на 85% [21].

Микробный пейзаж ППИ в большинстве случаев представлен грамположительными бактериями. Наши данные соответствуют мировой статистике: первое место занимает *Staphylococcus aureus*, второе — эпидермальный стафилококк [34]. Причиной отсутствия эффекта от санации в виде положительных посевов на этапе контроля лечения в обеих группах явился также *Staphylococcus aureus*, который, как известно, отличается своим свойством формировать микробные биопленки [35].

Хочется отметить, что отличные результаты были получены при непосредственном исследовании смывов с поверхности имплантатов после УЗ-обработки в отличие от исследования пунктатов и тканевых биоптатов. Этот метод отнесен нами к наиболее чувствительным в плане идентификации микроорганизмов, защищенных микробными биопленками [20, 21, 22]. При пункции сустава положительный микробиологический посев для установки диагноза ППИ достигает лишь 93% [30], для тканевых биоптатов чувствительность метода колеблется от 65 до 94% [24].

На наш взгляд, исследование уровня цитоза синовиальной жидкости, как на этапе диагностики ППИ, так и на этапе контроля лечения, имеет немаловажное значение. Оно помогает хирургу в выборе тактики оперативного лечения: в нашем случае у двух пациентов это исследование определило выбор оперативной тактики в пользу повторной санации, несмотря на отрицательные результаты посева (возможно, обусловленные предшествующей АБТ). Исследование синовиальной жидкости, по мнению многих авторов, имеет высокую специфичность (97–98%) и диагностическую ценность [23, 24]. Снижение цитоза при каждой последующей пункции обусловлено, вероятно, механической эвакуацией лейкоцитарных клеток в составе синовиальной жидкости. Тенденция к более высокому цитозу в основной группе в сравнении с контрольной, по нашему мнению, может быть обусловлена неспецифической реакцией на имплантат с покрытием ДУ ЛЦУ+Ag.

Учитывая, что не существует универсального метода хирургического лечения ППИ, требуется индивидуальный подход в отношении каждого пациента с учетом времени развития ППИ, клинической картины, соматического статуса, выделенного микроорганизма. При выборе тактики в пользу двухэтапной санации наше исследование выявило достаточно высокую эффективность санацирующей

операции с использованием в составе спейсеров имплантатов, покрытых ДУ ЛЦУ+Ag.

Исследование показало статистически значительно лучшие результаты лечения ППИ при использовании спейсеров с имплантатами, покрытыми ДУ ЛЦУ+Ag. Лабораторно этот факт подтверждает снижение уровня цитоза синовиальной жидкости, маркеров воспаления (до нормальных значений) перед вторым этапом реэндопротезирования. Клинически в этой группе пациентов отмечена более высокая эффективность санации по сравнению с контрольной в части высевов микрофлоры, установки респейсеров. Катамнестически преимущества использования спейсеров с имплантатами, покрытыми ДУ ЛЦУ+Ag характеризуются отсутствием рецидивов ППИ в краткосрочном периоде.

Для дальнейшего изучения эффективности «серебряных» спейсеров требуется оценка результатов лечения в отдаленном периоде, причем при изучении групп большего размера можно получить более точные результаты.

Этика публикации

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на публикацию клинических наблюдений.

Получено разрешение локального этического комитета.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Вклад авторов

Николаев Н.С. — концепция и дизайн исследования, литературный обзор.

Любимова Л.В. — написание текста.

Пчелова Н.Н. — сбор клинического материала.

Преображенская Е.В. — обработка данных, редактирование текста.

Алексеева А.В. — дизайн исследования.

Литература [References]

- Goel R., Tarabichi M., Azboy I., Kheir M., Parvizi J. Management of periprosthetic joint infection. *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2017;68(4):207-215. doi: 10.23736/S0394-3410.17.03842-5.
- Bruellhoff K., Fiedler J., Möller M., Groll J., Brenner R.E. Surface coating strategies to prevent biofilm formation on implant surfaces. *Int J Artif Organs*. 2010;33(9):646-653. doi: 10.1177/039139881003300910.
- Kheir M.M., Parvizi J., Fleischman A.N., Albers A., Duncan C.P., Masri B.A. et al. Complications of Total Hip Arthroplasty. In: *Orthopaedic Knowledge Update. Hip and Knee Reconstruction 5*. Mont M.A., Tanzer M. (eds). Amer Academy of Orthopaedic; 2017. p. 473-505.
- Krebs V.E., Malkani A.L., Ulrich S.D., Backstein D., Abolghasemian M., Springer B.D., Samujh Ch. Complications of Knee Arthroplasty. In: *Orthopaedic*

- Knowledge Update. Hip and Knee Reconstruction 5.* Mont M.A., Tanzer M. (eds). Amer Academy of Orthopaedic; 2017. p. 233-266.
5. Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Попова М.М., сост. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2017 году: ежегодный статистический сборник. М.; 2018. с. 148-149. Andreeva T.M., Ogryzko E.V., Popova M.M., comp. [Injuries, orthopedic morbidity, the status of traumatological and orthopedic assistance to the population of Russia in 2017: annual statistical compilation]. Moscow; 2018. p. 148-149. (In Russian).
 6. Zimmerli W., Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65(2):158-168. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00938.x.
 7. Romano C.L., Scarponi S., Gallazzi E., Romano D., Drago L. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama. *J Orthop Surg Res.* 2015;10:157. doi: 10.1186/s13018-015-0294-5.
 8. Parvizi J., Shohat N., Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J.* 2017;99-B(4 Supple B):3-10. doi: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1.
 9. Kalmeijer M.D., van Nieuwland-Bollen E., Bogaers-Hofman D., de Baere G.A. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(5):319-323. doi: 10.1086/501763.
 10. Schweizer M., Perencevich E., McDanel J., Carson J., Formanek M., Hafner J. et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f2743. doi: 10.1136/bmj.f2743.
 11. Weiser M.C., Moucha C.S. The Current State of Screening and Decolonization for the Prevention of *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(17):1449-1458. doi: 10.2106/JBJS.N.01114.
 12. Sadigursky D., Pires H.S., Rios S.A.C., Filho F.L.B.R., Castro de Queiroz G., Azi M.L. Prophylaxis with nasal decolonization in patients submitted to total knee and hip arthroplasty: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ortop.* 2017;52(6): 631-637. doi 10.1016/j.rboe.2016.10.018.
 13. Голуб А.В. Бактериальные биопленки — новая цель терапии? *Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия.* 2012;(1):23-29. Golub A.V. [Are bacterial biofilms a new therapy target?]. *Klinicheskaya mikrobiologicheskaya antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiological Antimicrobial Chemotherapy]. 2012;(1)3:23-29. (In Russian).
 14. Koseki H., Yonekura A., Shida T., Yoda I., Horiuchi H., Morinaga Y. et al. Early staphylococcal biofilm formation on solid orthopaedic implant materials: in vitro study. *PLoS One.* 2014;9(10):e107588. doi: 10.1371/journal.pone.0107588.
 15. Shirai T., Shimizu T., Ohtani K., Zen Y., Takaya M., Tsuchiya H. Antibacterial iodine-supported titanium implants. *Acta Biomater.* 2011;7(4):1928-1933. doi: 10.1016/j.actbio.2010.11.036.
 16. Казбанов В.В., Баталов М.С., Вишнеvский А.А. Особенности биосовместимости и перспективы применения титановых имплантатов с алмазоподобными покрытиями на основе модифицированного углерода. *Проблемы здоровья и экологии.* 2015;(2):16-23. Kazbanov V.V., Batalov M.S., Vishnevskii A.A. [Features of biocompatibility and prospects for the use of titanium implants with diamond-like coatings based on modified carbon]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and Environmental Issues]. 2015;(2):16-23. (In Russian).
 17. Тапальский Д.В., Николаев Н.С., Овсянkin А.В., Кочаков В.Д., Головина Е.А., Матвееvков М.В. и др. Покрытия на основе двумерно упорядоченного линейно-цепочечного углерода для защиты титановых имплантатов от микробной колонизации. *Травматология и ортопедия России.* 2019;(2):111-120. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-111-120. Tapalski D.V., Nikolaev N.S., Ovsyankin A.V., Kochakov V.D., Golovina E.A., Matveenkov M.V. et al. [Coatings Based on Two-Dimensionally Ordered Linear Chain Carbon for Protection of Titanium Implants from Microbial Colonization]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019;25(2):111-120. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-111-120.
 18. Александров А.Ф., Гусева М.Б., Корнеева Ю.В., Новикова Н.Д., Хвостов В.В. Результаты и перспективы применения биосовместимых форм линейно-цепочечного углерода в медицине. *Интеграл.* 2011;61(5):27-31. Aleksandrov A.F., Guseva M.B., Korneeva Yu.V., Novikova N.D., Khvostov V.V. [Results and prospects of using biocompatible forms of linear-chain carbon in medicine]. [Integral]. 2011;61(5):27-31. (In Russian).
 19. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2016;(1):33-45. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45. Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C., Bozhkova S.A. [Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2016;(1):33-45. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
 20. Николаев Н.С., Борисова Л.В., Пчелова Н.Н., Орлова А.В., Каралин А.Н. Практические рекомендации по диагностике имплант-ассоциированной инфекции при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях. *Медицинский альманах.* 2016;3(43): 40-45. doi: 10.21145/2499-9954-2016-3-40-45. Nikolaev N.S., Borisova L.V., Pchelova N.N., Orlova A.V., Karalin A.N. [Practical recommendations for the diagnosis of implant-associated infection in large joint arthroplasty in modern conditions]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2016;3(43):40-45. (In Russian). doi: 10.21145/2499-9954-2016-3-40-45.
 21. Trampuz A., Perka C. Borens O. Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Dtsch med Wochenschr.* 2013;138(31/32): 1571-1573. (In German). doi: 10.1055/s-0033-1343280.
 22. Trampuz A., Piper K.E., Jacobson M.J., Hanssen A.D., Unni K.K., Osmon D.R. et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654-663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
 23. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645-1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
 24. Божкова С.А., Богданова Т.Я., Краснова М.В., Анисимова Л.О., Нетелько Г.И., Рукина А.Н. и др. Экспериментально-клиническое исследование фено-

- типических особенностей штаммов *s.epidermidis* и их роль в возникновении и развитии имплант-ассоциированной инфекции после ортопедических операций. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(2):68-77. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-2-68-77.
- Bozhkova S.A., Bogdanova T.Ya., Krasnova M.V., Anisimova L.O., Netyl'ko G.I., Rukina A.N. et al. [An experimental and clinical study of the phenotypic features of *s.epidermidis* strains and their role in the occurrence and development of implant-associated infection after orthopedic operations]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014;(2):68-77. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-2-68-77.
25. Botelho A.M., Nunes Zd., Asensi M.D., Gomes M.Z., Fracalanza S.E., Figueiredo A.M. Characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from hospital indoor air and a comparative analysis between airborne and inpatient isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 8):1136-1145. doi: 10.1099/jmm.0.035931-0.
26. Schäfer P., Fink B., Sandow D., Margull A., Berger I., Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1403-1409. doi: 10.1086/592973.
27. Schinsky M.F., Della Valle C.J., Sporer S.M., Paprosky W.G. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(9):1869-1875. doi: 10.2106/JBJS.G.01255. Erratum in: *Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):707.
28. Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Орлова А.В., Пчелова Н.Н. Оптимальные методы лечения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях. *Уральский медицинский журнал*. 2015;33(10):151-156. Borisova L.V., Didichenko S.N., Orlova A.V., Pchelova N.N. [Optimal methods for treating infectious complications in endoprosthesis replacement of large joints in modern conditions]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* [Ural Medical Journal]. 2015;33(10):151-156. (In Russian).
29. Parvizi J., Erkocak O.F., Della Valle C.J. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96-A:430-436. doi: 10.2106/JBJS.L.01793.
30. Bori G., Navarro G., Morata L., Fernández-Valencia J.A., Soriano A., Gallart X. Preliminary results after changing from two-stage to one-stage revision arthroplasty protocol using cementless arthroplasty for chronic infected hip replacements. *J Arthroplasty*. 2018;33(2):527-532. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.033.
31. Jenny J.Y., Lengert R., Diesinger Y., Gaudias J., Boeri C., Kempf J.F. Routine one-stage exchange for chronic infection after total hip replacement. *Int Orthop*. 2014;38(12):2477-2481. doi: 10.1007/s00264-014-2466-z.
32. Kendoff D., Gehrke T. Surgical management of periprosthetic joint infection: one-stage exchange. *J Knee Surg*. 2014;27(4):273-278. doi: 10.1055/s-0034-1376882.
33. Parvizi J., Adeli B., Zmistowski B., Restrepo C., Greenwald A.S. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(14):104. doi: 10.2106/JBJS.K.01417.
34. Божкова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2011;(3):126-136. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-126-136. Bozhkova S.A. [Modern principles of diagnosis and antibiotic therapy of prosthetic joint infections (literature review)]. *Травматология и ортопедия России* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2011;(3):126-136. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-126-136.
35. Choi H.R., von Knoch F., Kandil A.O., Zurakowski D., Moore S., Malchau H. Retention treatment after periprosthetic total hip arthroplasty infection. *Int Orthop*. 2012;36(4):723-729. doi: 10.1007/s00264-011-1324-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Николаев Николай Станиславович — д-р мед. наук, профессор, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары); заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Любимова Людмила Валентиновна — врач клинический фармаколог, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары

Пчелова Надежда Николаевна — врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары

Преображенская Елена Васильевна — начальник научного отдела, врач-методист, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары

Алексеева Алена Вячеславовна — врач травматолог-ортопед дневного стационара, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Чебоксары

AUTHORS' AFFILIATIONS:

Nikolai S. Nikolaev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary; Head of Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Medicine, Ulyanova Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Lyudmila V. Lyubimova — Clinical Pharmacologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation

Nadezhda N. Pchelova — Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation

Elena V. Preobrazhenskaya — Head of Research Department, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation

Alena V. Alekseeva — Orthopedic Surgeon, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary, Russian Federation