

Научная статья

УДК 616-022:616.728.2-77-089.843:615.33:615.036

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-6-822-830>

Клинические результаты применения серебросодержащего препарата в составе антимикробного спейсера при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава

С.А. Божкова, М.Ш. Гаджимагомедов[✉], Р.М. Тихилов, В.А. Артюх, А.П. Антипов, А.В. Афанасьев, С.С. Торопов, Ю.В. Муравьева

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Магомед Шамильевич Гаджимагомедов, orthopedist8805@yandex.ru

Аннотация

Введение. Перипротезная инфекция (ППИ) является одним из самых серьезных осложнений при первичной артропластике. В данной работе представлен сравнительный анализ результатов saniрующего этапа двухэтапного лечения пациентов с хронической ППИ тазобедренного сустава (ТБС) с использованием антимикробного спейсера (АМС) с добавлением высокодисперсного серебра (ВД-Ag) и без его импрегнации.

Цель работы — провести сравнительный анализ клинической эффективности saniрующего этапа лечения пациентов с хронической ППИ при использовании ВД-Ag для дополнительной импрегнации АМС.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование основано на анализе исходов лечения 223 пациентов с ППИ ТБС, которым при выполнении saniрующего этапа были установлены АМС. Были сформированы 2 группы пациентов в зависимости от импрегнации костного цемента (КЦ) только антибиотиком или его комбинацией с ВД-Ag, соответственно группы 1 ($n = 112$) и группа 2 ($n = 111$). Оценку исходов лечения пациентов при сроке наблюдения не менее двух лет проводили в соответствии с модифицированными критериями Delphi. Достоверность различий количественных параметров между группами анализировали с применением непараметрического теста Манна – Уитни, для анализа относительных показателей использовали тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Видовой спектр возбудителей был сопоставим в группах 1 и 2. Частота рецидивов в группах 1 и 2 составила соответственно 23,2 % и 17,1 % ($p > 0,05$), при этом частота рецидивов монобактериальной инфекции, обусловленной грамположительными бактериями, была значимо ниже в группе 2 ($p = 0,012$).

Обсуждение. Согласно данным научных публикаций, частота рецидивов перипротезной инфекции варьирует от 8 до 40 % в зависимости от характера инфекционного процесса и вида возбудителя. В группе с применением препарата ВД-Ag в составе АМС эффективность saniрующего этапа составила 82,9 %, в группе сравнения — 76,8 %. Однако субанализ влияния этиологии ППИ на результаты лечения показал, что применение АМС с комбинацией ВД-Ag и ванкомицина привело к статистически значимому снижению риска развития рецидива у пациентов с монобактериальной инфекцией, вызванной грамположительными возбудителями, и позволило купировать инфекцию в 89,7 % случаев.

Заключение. При выполнении saniрующего этапа двухэтапного лечения хронической ППИ ТБС, обусловленной грамположительными бактериями, АМС с добавлением ВД-Ag показал высокую эффективность, однако требуется дальнейшая разработка новых комбинаций для импрегнации КЦ с целью расширения спектра антимикробной активности устанавливаемых спейсеров.

Ключевые слова: периимплантная инфекция, перипротезная инфекция, антимикробный спейсер, высокодисперсное серебро, импрегнация костного цемента

Для цитирования: Божкова С.А., Гаджимагомедов М.Ш., Тихилов Р.М., Артюх В.А., Антипов А.П., Афанасьев А.В., Торопов С.С., Муравьева Ю.В. Клинические результаты применения серебросодержащего препарата в составе антимикробного спейсера при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2024;30(6):822-830. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-822-830. EDN: PFOQIN.

© Божкова С.А., Гаджимагомедов М.Ш., Тихилов Р.М., Артюх В.А., Антипов А.П., Афанасьев А.В., Торопов С.С., Муравьева Ю.В., 2024



Clinical results of using a silver-containing preparation as part of an antimicrobial spacer in the treatment of periprosthetic hip joint infection

S.A. Bozhkova, M.Sh. Gadzhimagomedov[✉], R.M. Tikhilov, V.A. Artyukh, A.P. Antipov, A.V. Afanasyev, S.S. Toropov, Yu.V. Muravyeva

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

Corresponding author: Magomed Sh. Gadzhimagomedov; orthopedist8805@yandex.ru

Abstract

Introduction Periprosthetic infection (PPI) is one of the most serious complications of primary arthroplasty. Its rates range between 1.1 and 2 %. This study presents a comparative analysis of the results of the sanitizing stage of two-stage treatment of patients with chronic PPI of the hip joint (HJ) using an antimicrobial spacer impregnated with highly dispersed silver and without its impregnation.

Purpose To conduct a comparative analysis of the clinical efficacy of using HD-Ag for impregnation of an antimicrobial spacer in patients with chronic PPI HJ during the sanitizing stage.

Materials and methods A retrospective study is based on the analysis of the treatment outcomes of 223 patients with PPI HJ with antimicrobial spacers implanted during the sanitizing stage. Two groups of patients were formed based on the impregnation of bone cement with only an antibiotic or its combination with HD-Ag, group 1 ($n = 112$) and group 2 ($n = 111$), respectively. The evaluation of the treatment outcomes at a follow-up period of at least 2 years was carried out in accordance with the modified Delphi criteria. The reliability of differences in quantitative parameters between the groups was analyzed using nonparametric Mann – Whitney test, whereas Fisher test was used to analyze relative indicators. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results The spectrum of pathogens was comparable in both groups. The recurrence rate in groups 1 and 2 was 23.2 % and 17.1 %, respectively ($p > 0.05$), while for monobacterial infection caused by gram-positive bacteria it was significantly lower in group 2 ($p = 0.012$).

Discussion As reported, the recurrence rate of periprosthetic infection varies from 8 to 40 %, depending on the nature of the infectious process and the type of pathogen. In the group with the use of HD-Ag as part of an antimicrobial spacer, the effectiveness of the sanitizing stage was 82.9 % and in the comparison group it was 76.8 %. However, a subanalysis of the effect of the etiology of PPIs on treatment results showed that the use of AM-spacer with a combination of silver and vancomycin led to a statistically significant reduction in the risk of recurrence in patients with monobacterial infection caused by gram-positive pathogens and provided arrest of infection in 89.7 % of cases.

Conclusion In the sanitizing stage of two-stage treatment of chronic peri-implant hip infection caused by gram-positive bacteria, the antimicrobial cement spacer impregnated with highly dispersed silver showed high efficiency. However, further development of new combinations for bone cement impregnation is required to expand the spectrum of antimicrobial activity of the spacers.

Keywords: peri-implant infection, periprosthetic infection, antimicrobial spacer, highly dispersed silver, bone cement impregnation

For citation: Bozhkova SA, Gadzhimagomedov MSh, Tikhilov RM, Artyukh VA, Antipov AP, Afanasyev AV, Toropov SS, Muravyeva YuV. Clinical results of using a silver-containing preparation as part of an antimicrobial spacer in the treatment of periprosthetic hip joint infection. *Genij Ortopedii*. 2024;30(6):822-830. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-822-830

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эндопротезирование (ЭП) является эффективным методом лечения целого ряда заболеваний и травм тазобедренного сустава, которому в ряде случаев нет альтернатив. За много лет широкого применения данного вмешательства в практической медицине существенно усовершенствованы модели эндопротезов, операционная техника, периоперационное фармакологическое сопровождение пациентов, что в подавляющем большинстве случаев приводит к отличным анатомо-функциональным результатам. Одним из нечастых, но наиболее тяжелых осложнений данного оперативного вмешательства является развитие перипротезной инфекции, частота которого варьирует от 1,1 % после первичного ЭП по причине остеоартрита до 2 % после замены тазобедренного сустава (ТБС) при переломе шейки бедренной кости [1]. Выполнение ревизионных операций заканчивается развитием инфекционного осложнения уже в 7–15 % случаев [2, 3, 4], и в настоящее время именно инфекция, по мнению отечественных и зарубежных авторов, является одной из основных причин ревизионного ЭП [5, 6, 7].

Двухэтапное ревизионное ЭП до настоящего времени является операцией выбора в большинстве случаев лечения пациентов с хронической ППИ ТБС [8]. В недавно опубликованном метаанализе проанализировано 46 публикаций с исходами двухэтапного лечения 5009 пациентов с инфекцией в области тазобедренного сустава [9]. В среднем частота рецидивов инфекционного процесса составила 8,35 %, при этом в семи исследованиях, включенных в данный анализ, рецидив ППИ был установлен более чем в 15 % случаев: от 16,7 % в первые два года после второго этапа [10] до 27 % при пятилетнем наблюдении в исследовании С. Theil et al. [11]. Установка спейсера любого типа может сопровождаться такими осложнениями как рецидив инфекционного процесса, вывих, перелом или миграция спейсера, перелом бедренной кости [12, 13]. При этом одним из наиболее значимых факторов риска неудачи лечения было получение бактериального роста из области сустава при выполнении второго этапа лечения [14]. По-видимому, одной из причин отсутствия эрадикации возбудителя в области очага инфекции может быть создание неэффективного локального депо антибиотиков при установке антимикробного спейсера (АМС) на первом этапе лечения. Несмотря на то, что процедура импрегнации костного цемента различными антибактериальными препаратами в настоящее время является рутинной, по данным разных авторов, выделение антибиотиков ограничено только внешним слоем цемента толщиной 100 мкм [15] и продолжается в течение первых 24–48 час., после чего элюция препаратов замедляется и не позволяет достичь эффективных локальных концентраций в отношении микробных возбудителей [16, 17]. По окончании антимикробной активности костного цемента (КЦ) спейсер становится инородным телом, на котором могут адгезироваться бактериальные клетки с последующим формированием биопленок, что может приводить к рецидиву инфекционного процесса [18]. Таким образом, необходимы новые подходы для повышения эффективности локальной АБ-терапии за счет разработки методов расширения спектра и увеличения продолжительности антимикробной активности цементных спейсеров. Одним из таких способов может быть дополнительная импрегнация АМС препаратами, содержащими ионы металлов, в частности, ионы серебра [RU 2 707 734 C1, RU 2 754 075 C1]. Исследование *in vitro* установило что импрегнация КЦ ванкомицином и высокодисперсным серебром (ВД-Ag) способствует существенной пролонгации антимикробной активности (до 34 сут.) полученных образцов, что эффективно препятствовало формированию микробных биопленок на их поверхности в течение всего срока выделения АБ [19]. Однако клиническая эффективность данной комбинации антимикробных препаратов не оценена.

Цель работы — провести сравнительный анализ клинической эффективности санирующего этапа лечения пациентов с хронической ППИ при использовании ВД-Ag для дополнительной импрегнации АМС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носит ретроспективный характер и основано на анализе результатов лечения 223 пациентов, оперированных по поводу хронической ППИ ТБС в отделении гнойной хирургии за период 2014–2018 гг. В исследование включены все пациенты с ППИ ТБС, которым за указанный период времени выполнен первый этап двухэтапного лечения ППИ ТБС с установкой антимикробного спейсера (АМС) из костного цемента на основе ППМА и у которых забраны материалы для бактериологического исследования до операции (аспираты, тканевые биоптаты) и/или интраоперационно (тканевые биоптаты и удаленные конструкции).

Пациенты разделены на две группы в зависимости от применения препарата высокодисперсного серебра (ВД-Ag) (Повиаргол, ООО «Технолог», Россия) для импрегнации костного цемента. В группу 1 включены 112 пациентов, пролеченных в 2014–2016 гг., которым при двухэтапном лечении ППИ ТБС в ходе выполнения первого (санирующего) этапа установлен АМС на основе гентамицин-содержащего КЦ из полиметилметакрилата (ПММА), дополнительно импрегнированный ванкомицином. В группу 2 включено 111 пациентов, пролеченных с 2016 по 2018 г., которым был установлен АМС с добавлением ванкомицина и препарата серебра.

Этапы выполнения санирующего этапа двухэтапного лечения ППИ ТБС: кожный разрез по наружной поверхности бедра с последующим передне-боковым доступом к тазобедренному суставу; иссечение рубцов в полости сустава; удаление бедренного и вертлужного компонентов эндопротеза или спейсера; обработка вертлужной впадины фрезами до симптома кровяной росы; обильная промывка раны растворами антисептиков; установка цементного спейсера и дренажа; ушивание раны.

В ходе исследования оценивали пол, возраст пациента, продолжительность инфекционного процесса на момент индексной операции, количество лейкоцитов, уровень СРБ и СОЭ в крови при поступлении и на 5–7 сут. после операции, вид возбудителя, соответствие результатов микробиологического исследования (культуральное исследование и ПЦР-диагностика) до- и интраоперационных образцов. Оценку исходов лечения пациентов проводили в соответствии с модифицированными критериями Delphi [20]. За удовлетворительный исход принимали отсутствие признаков рецидива ППИ после второго этапа лечения (реимплантации ЭП) или «жизнь со спейсером» без развития признаков инфекционно-воспалительного процесса в течение двух лет после санирующего этапа. Неблагоприятным исходом считали развитие рецидива после санирующей операции или после reimплантации ЭП, а также летальный исход в связи с генерализацией инфекционного процесса в течение срока наблюдения.

Регистрацию, систематизацию первичных данных и визуализацию полученных результатов выполняли в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводили средствами программной системы Past 4. Для описания количественных показателей выполняли проверку на нормальность распределения. При нормальном распределении для описания признака использовали его среднее значение и среднее квадратичное отклонение. При распределении, отличном от нормального, медиану (Me), а в качестве мер рассеяния нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (25–75 % МКИ). Достоверность различий количественных параметров (возраст, длительность инфекционного процесса, количество санирующих операций на момент индексной операции) между группами анализировали с применением непараметрического теста Манна – Уитни. Для анализа относительных показателей использовали тест Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформированные в ходе исследования группы сопоставимы по половозрастному составу: в группах 1 и 2 средний возраст больных составил соответственно 58 лет (ДИ 95 % 53–63) и 60 лет (ДИ 95 % 55–65), доля мужчин — 48,2 % и 51,5 %, женщин — 51,8 % и 49,5 %. Доля пациентов с санирующими операциями в анамнезе в группе 1 несколько больше, чем в группе 2: соответственно 22,1 % и 14,4 % ($p = 0,098$), однако средняя длительность инфекционного процесса значимо не отличалась в группах сравнения ($p = 0,560$).

Группы сравнения сопоставимы по уровню маркеров воспаления крови (СРБ, СОЭ) и количеству лейкоцитов на момент поступления пациентов в стационар (табл. 1). При этом в группе с применением препарата серебра наблюдали более выраженную динамику нормализации СОЭ в сравнении с дооперационным уровнем ($p = 0,003$) и при сопоставлении с группой 1 ($p = 0,005$).

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей в группах сравнения

Маркеры воспаления	При поступлении		P value	Перед выпиской		P value
	Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$, Me (МКИ)	7,8 (6,4–9,4)	7,6 (6–9,3)	0,325	7,2 (5,5–8,2)	6,1 (4,9–8,1)	0,623
СРБ, мг/мл, Me (МКИ)	25,9 (11,2–44,8)	23,8 (9,3–42,8)	0,203	19,2 (12–31,6)	13,8 (7,2–23,4)	0,339
СОЭ, мг/мл, Me (МКИ)	50 (28–75,5)	51 (27–68)	0,533	47 (34–67,7)	*35 (14–50)	0,005

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

Анализ результатов бактериологических исследований интраоперационного материала показал, что положительный рост микроорганизмов получен в 96,4 и 98,2 % случаев ($p = 0,415$), соответственно, в группах 1 и 2, при этом в 27,6 % (31 из 112) и 18,9 % (21 из 111) случаев ($p = 0,122$) этиология ППИ была полимикробной.

Видовой спектр возбудителей ППИ ТБС сопоставим в группах сравнения (табл. 2). Ведущими патогенами были стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки), доля которых в общей структуре составила 63 % и 56,3 %, соответственно, в группах 1 и 2. При этом частота выделения резистентных к метициллину штаммов была 32,1 % (36 из 112) и 31,5 % (35 из 111) случаев ($p = 0,922$). Среди грамотрицательных возбудителей в обеих группах неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) встречались чаще, чем представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Таблица 2

Спектр возбудителей в группах сравнения

Возбудители	Группа 1 (n = 112)		Группа 2 (n = 111)		P value
	абс.	%	абс.	%	
<i>S. epidermidis</i>	46	32,2	39	29,3	0,610
<i>S. aureus</i>	37	25,9	32	24,0	0,729
<i>Enterococcus spp.</i>	12	8,4	20	15,0	0,073
Неферментирующие бактерии (<i>P. aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter spp.</i>)	8	5,6	10	7,5	0,627
Другие CoNS	7	4,9	4	3,0	0,424
<i>Streptococcus spp.</i>	10	7	6	4,5	0,379
<i>fem. Enterobacteriace</i>	7	4,9	4	3,0	0,424
<i>Propionibacterium spp.</i>	5	3,5	3	2,2	0,540
<i>Corynebacterium spp.</i>	3	2,1	2	1,5	0,712
<i>Candida</i>	2	1,1	0		0,172
Другие	6	4,2	13	9,8	0,107
Итого	143	100	133	100	

Примечание: другие CoNS — коагулазонегативные стафилококки за исключением *S. Epidermidis*; n — количество больных в группе

Установлено, что только в 47,3 % (53 из 112) и 56,7 % (63 из 111) случаев, соответственно, в группах 1 и 2 результаты микробиологического исследования до- и интраоперационных материалов полностью совпадали (рис. 1).

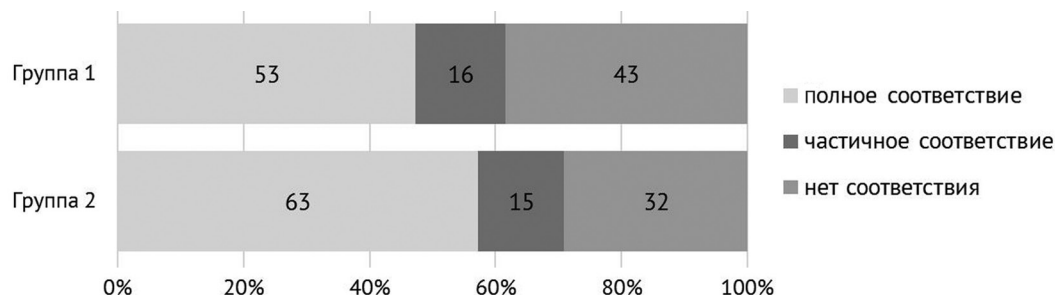


Рис. 1. Соответствие результатов микробиологического исследования до- и интраоперационных образцов биоматериала

Анализ исходов лечения показал, что частота рецидивов в группе 1 была в 1,7 раза больше, чем в группе с применением повияргола, и составила, соответственно, 23,2 % (26 из 112) и 17,1 % (19 из 111) ($p = 0,257$). При этом у пациентов с монобактериальной ППИ, обусловленной грамположительными бактериями, при использовании препарата серебра рецидивы инфекционного процесса диагностировались почти в два раза реже ($p = 0,012$), чем в группе сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Частота рецидивов инфекции в зависимости от этиологии ППИ на момент индексной операции

Этиология инфекции	Группа 1			Группа 2			P value
	Всего	Рецидив		Всего	Рецидив		
		абс.	%		абс.	%	
Монобактериальная Гр+	69	18	26,1	78	8	10,3	0,012
Монобактериальная Гр–	8	1	12,5	10	4	40	0,196
Полибактериальная	31	7	22,6	21	7	33,3	0,345

Реэндопротезирование выполнено у 73,2 % (82 из 112) и 73,0 % (81 из 111) пациентов в группах 1 и 2 соответственно. Средний срок между этапами составил 8,4 мес. На момент анкетирования информации о развитии рецидива инфекции после второго этапа не установлено. Остальные пациенты предпочли «жизнь со спейсером» или ждут очереди на госпитализацию для выполнения второго этапа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установка антимикробного спейсера на saniрующем этапе двухэтапной ревизии имеет две основные цели: повышение эффективности системной антибактериальной терапии за счет создания локального депо антибиотиков в костном цементе, а также сохранение анатомического соотношения в суставе путем восполнения тканевых дефектов, формирующихся после удаления компонентов эндопротеза [21].

Идеальный спейсер должен обеспечивать длительную элюцию антимикробного препарата в эффективной концентрации, чтобы купировать инфекцию и предотвратить селекцию и распространение полнорезистентных штаммов бактерий [22].

Известно много факторов, влияющих на фармакокинетические свойства антимикробных спейсеров *in vivo*, включая различия в марке используемого костного цемента, способе его замешивания, добавление одного или комбинации двух или более антибиотиков, их доза и/или соотношение, продолжительность имплантации спейсера и пр. [22]. Несмотря на то, что длительность антимикробной активности костного цемента хорошо изучена *in vitro* [16, 23], эти данные нельзя напрямую экстраполировать в клинику. При этом количество публикаций, которые демонстрируют элюцию антибиотиков *in vivo*, ограничено, и они характеризуются значительными расхождениями в результатах определения максимальной концентрации препарата и продолжительности его выхода из цемента [22]. В связи с этим в нашем исследовании за клиническую эффективность лечения ППИ мы приняли долю пациентов с отсутствием признаков инфекции в течение двух лет после санирующей операции.

В целом в анализируемой выборке пациентов при двухлетнем наблюдении эффективность лечения хронической ППИ ТБС составила 79,3 %. Необходимо отметить, что данные об эффективности купирования хронической перимплантной инфекции в области ТБС в научной литературе очень различаются. К примеру, в работе S. Petis et al. доля пациентов с купированной ППИ ТБС при наблюдении через 1 год после ревизионной операции составила 90 % и 86 % — через 5 лет [24]. В другом исследовании авторы отметили отсутствие признаков инфекционного процесса в течение двух лет у 83,3 % пациентов [10]. В то же время известно, что риск развития рецидива после санирующей операции при ППИ ТБС и КС значимо зависит от возбудителя и составляет 25–67 % [21, 25, 26]. Одним из наиболее значимых предикторов неудачи лечения считают участие в этиологии ППИ грамотрицательных бактерий и микробных ассоциаций, которые почти в половине случаев вызывают неблагоприятные исходы [27, 28, 29].

Грамотрицательные бактерии в нашем исследовании выделены у 15,4 % пациентов, и в 21,8 % случаев ППИ была вызвана микробными ассоциациями, что в целом соответствует данным научных публикаций. Разброс доли грамотрицательных бактерий в спектре возбудителей ППИ у разных авторов варьирует от 11,3 до 60,0 % [30, 31, 32], частота встречаемости полимикробной инфекции — от 25 до 45 % случаев [20, 33]. При этом в нашей когорте пациентов при участии грамотрицательных патогенов в этиологии инфекционного процесса рецидивы в первые два года после санирующей операции развивались в 1,5 раза чаще, чем при ППИ, обусловленной грамположительными бактериями, а в случае выделения микробных ассоциаций — в 1,4 раза чаще, чем при монобактериальной инфекции. Одной из причин этого может быть низкая эффективность антимикробных спейсеров, импрегнированных ванкомицином, — препаратом, активным только в отношении грамположительных бактерий. Выявленное нами несоответствие (частичное или полное) результатов микробиологического исследования до- и интраоперационно забранных материалов свидетельствует о невозможности в 47,5 % случаев импрегнации костного цемента антибиотиком с этиотропным действием.

В группе с применением препарата Вд-Аг в составе антимикробного спейсера в нашем исследовании эффективность санирующего этапа составила 82,9 %, в группе сравнения — 76,8 %. Однако субанализ влияния этиологии ППИ на результаты лечения показал, что применение АМ-спейсера с комбинацией препарата серебра и ванкомицина привело к статистически значимому снижению риска развития рецидива у пациентов с монобактериальной инфекцией, вызванной грамположительными возбудителями (ОР 0,840; ДИ 95 % 0,735–0,960), и позволило купировать инфекцию в 89,7 % случаев. Однако данная комбинация не оказала положительного эффекта в подгруппах с ППИ, вызванной грамотрицательными бактериями и микробными ассоциациями.

Известно, что наночастицы серебра обладают антибактериальным действием, при этом механизм их действия на бактерии не специфический, и поэтому они практически одинаково действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии [34]. Сообщается, что наночастицы серебра проникают внутрь клетки и связываются с клеточными структурами [35], действуют на ДНК, препятствуя размножению бактериальных клеток, а также разрушают цитоплазматическую мембрану и приводят к гибели бактерии [36]. На сегодняшний день ряд исследований показывает, что комбинации наносеребра с антибиотиками повышают активность последних в отношении штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [37, 38]. Ранее нами было показано, что повидон-йод способствовал сохранению антимикробной активности образцов КЦ до 34 сут. и препятствовал формированию на них микробных биопленок. По-видимому, именно с этим и связана большая эффективность комплексного лечения пациентов с хронической ППИ ТБС, обусловленной грамположительными бактериями. По нашему мнению, данный результат может являться следствием как более длительного выхода антимикробного препарата из костного цемента за счет увеличения

его пористости, так и наличием синергидного действия ванкомицина и препарата Вд-Ag в отношении ингибирования биопленкообразования, доказанного в исследовании других авторов [39]. Возможно, влиянием повииаргола на микроорганизмы на клеточном уровне обусловлена и более выраженная динамика нормализации СОЭ ($p = 0,005$) и тенденция к большему снижению СРБ ($p > 0,05$) в группе с применением препарата серебра в составе костного цемента.

Важно помнить, что импрегнация костного цемента дополнительными препаратами влияет на механические и физические свойства антимикробного спейсера. Ранее нами было показано, что при добавлении в состав костного цемента ванкомицина или его комбинации с 2,5 масс. % серебра не приводило к нарушениям механических свойств костного цемента при изгибе и сжатии. Дальнейшее увеличение содержания серебра до 10 масс. % ухудшало прочность и упругость при изгибе, но значимо не влияло на механические свойства при сжатии и при этом значимо увеличивало антимикробную активность образцов [40]. По нашему мнению, на saniрующем этапе снижение прочности спейсера в большей степени является положительным фактором, т.к. позволяет затем на этапе реимплантации ЭП удалить спейсер без особых технических трудностей. Однако это ограничивает применение используемой нами комбинации для фиксации постоянных конструкций.

Стоит также отметить, что в нашем исследовании не было выявлено случаев реакции препарата серебра с окружающими тканями, случаев артрии и других нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Импрегнация костного цемента на основе полиметилметакрилата с комбинацией ванкомицина и препарата высокодисперсного серебра продемонстрировала значимую клиническую эффективность в отношении купирования перипротезной инфекции тазобедренного сустава, вызванной грамположительными бактериями (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и др.). Однако отсутствие значимого клинического эффекта в подгруппе пациентов с инфекцией, вызванной грамотрицательными патогенами и микробными ассоциациями, а также значительная доля случаев, когда окончательный микробиологический диагноз устанавливается только по результатам исследования интраоперационно забранных материалов, свидетельствуют о необходимости разработки новых комбинаций для импрегнации костного цемента с целью расширения спектра антимикробной активности устанавливаемых спейсеров.

Конфликт интересов. 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.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (регистрационный номер 056-00055-23-00).

Этическая экспертиза. Все манипуляции, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 г. и более поздним поправкам к ней или сопоставимым этическим стандартам.

Информированное согласие. Для этого типа исследования формального согласия не требуется.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Szymiski D, Walter N, Krull P, et al. Comparison of mortality rate and septic and aseptic revisions in total hip arthroplasties for osteoarthritis and femoral neck fracture: an analysis of the German Arthroplasty Registry. *J Orthop Traumatol.* 2023;24(1):29. doi: 10.1186/s10195-023-00711-9
2. Павлов В.В., Петрова Н.В., Шералиев Т.У. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(4):109-116. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-109-116
3. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н. и др. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2014;20(2):5-13. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13
4. Dietz J, Zeidler A, Wienke A, et al. Periprosthetic infection after total hip replacement : Risk factors for an early infection after primary implantation. *Orthopadie (Heidelb).* 2022;51(12):969-975. (In German) doi: 10.1007/s00132-022-04279-w
5. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Денисов А.О. и др. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(4):9-27. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27
6. Шубняков И.И., Риахи А., Денисов А.О. и др. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 2007 по 2020 г. *Травматология и ортопедия России.* 2021;27(3):119-142. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-119-142
7. Moore AJ, Blom AW, Whitehouse MR, et al. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009495. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009495
8. Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М. 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

9. Goud AL, Harlianto NI, Ezzafzafi S, et al. Reinfection rates after one- and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(2):829-838. doi: 10.1007/s00402-021-04190-7
10. Efremov K, Benedetti Valentini M, et al. Periprosthetic hip and knee infections: comparison of etiology, perioperative management and costs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2 Suppl):217-223. doi: 10.26355/eurrev_201904_17496
11. Theil C, Freudenberg SC, Gosheger G, et al. Do Positive Cultures at Second Stage Re-Implantation Increase the Risk for Reinfection in Two-Stage Exchange for Periprosthetic Joint Infection? *J Arthroplasty.* 2020;35(10):2996-3001. doi: 10.1016/j.arth.2020.05.029
12. Anagnostakos K, Jung J, Schmid NV, et al. Mechanical complications and reconstruction strategies at the site of hip spacer implantation. *Int J Med Sci.* 2009;6(5):274-279. doi: 10.7150/ijms.6.274
13. Jones CW, Selemo N, Nocon A, et al. The influence of spacer design on the rate of complications in two-stage revision hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2019;34(6):1201-1206. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.012
14. Theil C, Schmidt-Braekling T, Gosheger G, et al. Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections - a systematic review. *J Bone Jt Infect.* 2020;6(1):7-16. doi: 10.5194/jbji-6-7-2020
15. Wang Z, Carli A, Bhimani S, et al. The elution characteristics of vancomycin from simplex cement. Poster No. 2168. In: *2017 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society.* San Diego, CA, March 19–22, 2017.
16. Божкова С.А., Полякова Е.М., Афанасьев А.В. и др. Фосфомицин — возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.* 2016;18(2):104-112.
17. Gasparini G, De Gori M, Calonego G, et al. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, in vitro study. *Orthopedics.* 2014;37(11):999-1005 doi:10.3928/01477447-20141023-57
18. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н. и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2016;22(1):33-45. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45
19. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А. и др. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA. *Травматология и ортопедия России.* 2021;27(2):54-64. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64
20. Tai DBG, Patel R, Abdel MP, et al. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):255-259. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.006
21. Rava A, Bruzzone M, Cottino U, et al. Hip Spacers in Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection: A Review of Literature. *Joints.* 2019;7(2):56-63. doi: 10.1055/s-0039-1697608
22. Anagnostakos K, Meyer C. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4657874. doi: 10.1155/2017/4657874
23. Bitsch RG, Kretzer JP, Vogt S, et al. Increased antibiotic release and equivalent biomechanics of a spacer cement without hard radio contrast agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83(2):203-209. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.019
24. Petis SM, Abdel MP, Perry KI, et al. Long-Term Results of a 2-Stage Exchange Protocol for Periprosthetic Joint Infection Following Total Hip Arthroplasty in 164 Hips. *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101(1):74-84. doi: 10.2106/JBJS.17.01103
25. Beck M, Brand C, Christen B, et al. *SIRIS Report 2019. Annual report of the Swiss National Joint Registry, Hip and Knee, 2012 – 2018.* 2019. doi:10.13140/RG.2.2.15632.56323
26. Gellert M, Hardt S, Köder K, et al. Biofilm-active antibiotic treatment improves the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105904. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105904
27. Pfang BG, García-Cañete J, García-Lasheras J, et al. Orthopedic implant-associated infection by multidrug resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Med.* 2019;8(2):220. doi: 10.3390/jcm8020220
28. Jhan SW, Lu YD, Lee MS, et al. The risk factors of failed reimplantation arthroplasty for periprosthetic hip infection. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):255. doi: 10.1186/s12891-017-1622-1
29. Yoon YC, Lakhotia D, Oh JK, et al. Is two-stage reimplantation effective for virulent pathogenic infection in a periprosthetic hip? A retrospective analysis. *World J Orthop.* 2015;6(9):712-718. doi: 10.5312/wjo.v6.i9.712
30. Иванцов В. А., Богданович И.П., Лашковский В.В. Аносов В.С. Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020;22(3):237-240. doi: 10.36488/cmac.2020.3.237-240
31. Li ZL, Hou YF, Zhang BQ, et al. Identifying common pathogens in periprosthetic joint infection and testing drug-resistance rate for different antibiotics: a prospective, single center study in Beijing. *Orthop Surg.* 2018;10(3):235-240. doi: 10.1111/os.12394
32. Sanders PTJ, Bus MPA, Scheper H, et al. Multiflora and gram-negative microorganisms predominate in infections affecting pelvic endoprostheses following tumor resection. *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101(9):797-803. doi: 10.2106/JBJS.18.00836.
33. Preobrazhensky P, Bozhkova S, Kochish A, et al. Comparative analysis of pathogen structure in patients with PJI after primary total hip and knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(11):1963-1969. doi: 10.1007/s00402-021-04139-w
34. Ржеуский С.Э. Наночастицы серебра в медицине. *Вестник ВГМУ.* 2022;21(2):15-24. doi: 10.22263/2312-4156.2022.2.15
35. Liao C, Li Y, Tjong SC. Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):449. doi: 10.3390/ijms20020449
36. Tang S, Zheng J. Antibacterial activity of silver nanoparticles: structural effects. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(13):e1701503. doi: 10.1002/adhm.201701503.
37. Baptista PV, McCusker MP, Carvalho A, et al. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria "a battle of the titans". *Front Microbiol.* 2018;9:1441. doi: 10.3389/fmicb.2018.01441
38. Katva S, Das S, Moti HS, et al. Antibacterial synergy of silver nanoparticles with gentamicin and chloramphenicol against *Enterococcus faecalis*. *Pharmacogn Mag.* 2018;13(4):S828-S833. doi: 10.4103/pm.pm_120_17

39. Hashimoto A, Miyamoto H, Kobatake T, et al. The combination of silver-containing hydroxyapatite coating and vancomycin has a synergistic antibacterial effect on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Bone Joint Res.* 2020;9(5):211-218. doi: 10.1302/2046-3758.95.BJR-2019-0326.R1
40. Божкова С.А., Гордина Е.М., Артюх В.А., Юдин В.Е. Комбинированное действие серебра и ванкомицина в составе костного цемента в отношении основных возбудителей перипротезной инфекции. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(1):37-45. doi: 10.20333/25000136-2023-1-37-45

Статья поступила 01.04.2024; одобрена после рецензирования 20.09.2024; принята к публикации 21.10.2024.

The article was submitted 01.04.2024; approved after reviewing 20.09.2024; accepted for publication 21.10.2024.

Информация об авторах:

Светлана Анатольевна Божкова — доктор медицинских наук, заведующая отделением, врач-клинический фармаколог, профессор кафедры, clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>;

Магомед Шамильевич Гаджимагомедов — аспирант, врач травматолог-ортопед, orthopedist8805@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6113-0277>;

Рашид Муртузалиевич Тихилов — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, rtikhilov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>;

Василий Алексеевич Артюх — доктор медицинских наук, заведующий отделением, artyukhva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>;

Александр Павлович Антипов — врач травматолог-ортопед, a-p-antipov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9004-5952>;

Александр Витальевич Афанасьев — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, avafanasev@rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3097-7846>;

Сергей Сергеевич Торопов — врач травматолог-ортопед, doctoropovss@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9451-1834>;

Юлия Валентиновна Муравьева — инженер-программист, julia-muraveva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9535-6661>.

Information about the authors:

Svetlana A. Bozhkova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department, clinical pharmacologist, Professor of the Department, clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>;

Magomed Sh. Gadzhimagomedov — postgraduate student, orthopaedic surgeon, orthopedist8805@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6113-0277>;

Rashid M. Tikhilov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, rtikhilov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>;

Vasily A. Artyukh — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department, artyukhva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>;

Alexander P. Antipov — orthopaedic surgeon, a-p-antipov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9004-5952>;

Alexander V. Afanasyev — Candidate of Medical Sciences, orthopaedic surgeon, avafanasev@rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3097-7846>;

Sergey S. Toropov — orthopaedic surgeon, doctoropovss@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9451-1834>;

Yulia V. Muravyeva — software engineer, julia-muraveva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9535-6661>.

Вклад авторов:

Божкова С.А. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста статьи.

Гаджимагомедов М.Ш. — сбор, анализ, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста статьи.

Тихилов Р.М. — существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Артюх В.А., Антипов А.П., Афанасьев А.В., Торопов С.С. — сбор и анализ данных.

Муравьева Ю.В. — статистическая обработка данных.