

Профилактика инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава

И.И. Кузьмин, И.Ф. Ахтямов

Prevention of infection complications in the hip endoprosthesis

I.I. Kuzmin, I.F. Akhtiamov

Казанский государственный медицинский университет, Приморская краевая клиническая больница, Владивосток, Россия

Эндопротезирование суставов имеет более чем 50-летнюю мировую историю, но для России данная проблема достаточно нова, и состояние эндопротезирования можно оценить как этап становления и все более широкого клинического внедрения. Ежегодно в мире выполняется более 500 тысяч операций эндопротезирования суставов, из них около 200 тысяч в США. По данным Н.М. Корнилова (1997), ежегодная потребность в эндопротезировании в России составляет 300 тысяч в год, но делается чуть больше 3 тысяч. Принята Российская программа эндопротезирования, головным институтом назначен Российский НИИТО им. Вредена (С.-Петербург), согласно расчетам которого в России на 10000 населения в эндопротезировании нуждается 30 человек [1].

Широкое внедрение операций эндопротезирования в практику тормозилось двумя факторами: состоянием качества имплантатов и высоким риском осложнений, палитра которых очень разнообразна [4]. Если первую проблему сейчас можно решить, используя современные импортные эндопротезы с высочайшей степенью гарантии их качества, то второй фактор – риск осложнений – продолжает висеть "домовым мечом" над хирургом. Одной из наиболее значимых групп осложнений являются инфекционные, ввиду своей высокой частоты, непредсказуемости возникновения и течения, тяжести последствий [9]. Высокая вероятность инфицирования обусловлена тем, что эндопротез, как и любой другой абиогенный материал, лишен естественной, иммунной защиты, осуществляемой главным образом системой мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), что облегчает микроорганизмам его колонизацию [10].

В последнее время благодаря бурному развитию методов молекулярной биологии и их внедрению в клиническую медицину наметился значительный прогресс в диагностике инфекций, понимания их патогенеза и значения в развитии нестабильности эндопротеза. Применение нового диагностического метода – полимеразной цепной реакции показало, что $\frac{3}{4}$ удаленных

при ревизии эндопротезов являются инфицированными [13, 16, 18, 19, 24], в то время как традиционные методы выявляют менее 10% инфицированных имплантатов [9]. Также было показано, что персистирующие на поверхности имплантата микроорганизмы в результате контакта с рецепторами макрофагов, окружающих эндопротез, стимулируют выработку ими провоспалительных цитокинов: interleukin 1β (IL- 1β), tumor necrosis factor α (TNF- α), tenascin-C и т.д., которые вызывают индукцию костной резорбции [8, 20]. Таким образом, персистирующая инфекция является главной причиной развития нестабильности эндопротеза [24].

Все это имеет особое значение и в связи с тем, что организм человека подвержен риску транзиторной бактериемии. Транзиторная бактериемия является постоянным фактором жизни организма и постоянно возникает даже в физиологических условиях путем попадания в кровотоки микроорганизмов из нестерильных полостей организма, главным образом из желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем. Особенно интенсивной она бывает при проведении в этих областях различных вмешательств: стоматологических, хирургических, урологических, гинекологических, эндоскопических и т.д. [22]. Поэтому можно выделить 2 периода максимума возможных инфекционных осложнений, которые необходимо учитывать: ранний и поздний. Ранний период – микроорганизмы проникают во время операции и колонизируют эндопротез. Поздний – колонизация эндопротеза связана с эпизодами транзиторной бактериемии.

Большинство современных классификаций предполагает выделение следующих групп инфекционных осложнений [9, 23, 26]:

- 1) поверхностные - распространяющиеся не глубже фасции, при этом имплантат не включается в очаг инфекции;
- 2) глубокие – распространяющиеся глубже фасции, при этом имплантат вовлекается в инфекционный очаг.

По времени возникновения:

1) ранняя послеоперационная инфекция – возникает в течение одного месяца после операции;

2) поздняя хроническая инфекция – возникает позднее одного месяца с момента операции;

3) острая гематогенная инфекция – характеризуется острым началом на фоне хорошо функционирующего имплантата.

Поверхностная инфекция по этиологическим и патогенетическим характеристикам не отличается от поверхностных инфекций в других областях хирургии. Особенностью является высокий риск перехода в глубокую.

Ранняя послеоперационная инфекция является результатом инфицирования послеоперационной гематомы или окружающих эндопротез мягких тканей и не имеет существенных отличий от глубоких инфекций в других областях хирургии.

Специфическими для эндопротезирования являются инфекции, связанные с колонизацией микроорганизмами имплантата, независимо от пути проникновения возбудителя, времени возникновения и выраженности клинических проявлений [10].

Глубокая инфекция, развивающаяся после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, остается самым опасным и трудным для лечения осложнением. Сообщается, что частота глубокой инфекции при эндопротезировании тазобедренного сустава колеблется в пределах 0,2-2,3% [21]. Лечение инфицированных эндопротезов требует многочисленных хирургических процедур, длительной антибиотикотерапии и пролонгированной госпитализации [14]. Все это, учитывая сложившиеся новые экономические условия, приводит к увеличению затрат на лечение. Поэтому профилактическим мероприятиям при эндопротезировании должно уделяться первостепенное внимание.

Для адекватного прогноза возникновения инфекционных осложнений необходима оценка факторов риска.

Н.В. Корнилов с соавт. (1997) выделяет следующие факторы риска осложнений: 1) пожилой возраст; 2) избыточный вес; 3) наличие дистантных очагов хронической инфекции; 4) нарушение свертывающей системы крови; 5) почечная недостаточность; 6) белковое истощение; 7) сахарный диабет; 8) гормональная терапия; 9) склонность к аллергическим реакциям; 10) воспалительные заболевания сосудов нижних конечностей; 11) предшествующие операции в этой области; 12) внутрисуставные инъекции; 13) большой предоперационный койко-день; 14) длительность операции свыше 3-х часов; 15) кровопотеря более 1000 мл; 16) дополнительное использование биологических и небиологических материалов; 17) малый опыт хирурга; 18) неблагоприятное санитарное состояние лечебного учреждения и операционной.

Мы посчитали необходимым выделить отдельно факторы риска возникновения инфекционных осложнений.

I. Общие:

1) снижение иммунологической реактивности:

а) первичные иммунодефициты (генетически детерминированные особенности иммунного ответа, главным образом его фагоцитарного и клеточного компонентов, которые имеют наибольшее значение в местной противoinфекционной защите);

б) вторичные иммунодефициты (пожилой возраст; сахарный диабет; аутоиммунные заболевания, которые часто сопровождаются деструктивными артритами: ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты, СКВ, псориаз; гормональная и (или) иммунодепрессивная терапия, тяжелые хронические заболевания [3];

2) повышенный риск транзиторной бактериемии:

а) очаги хронической инфекции;

б) инвазивные манипуляции (стоматологические, эндоскопические, установка ЭКС, катетеризация центральных вен, мочевого пузыря, дренирование раны).

II. Местные:

1) состояние регионарного кровообращения (заболевания сосудов нижних конечностей, например: облитерирующий атеросклероз, облитерирующий эндартериит, системные васкулиты и др.);

2) предшествующие операции на тазобедренном суставе.

III. Внешние:

1) большая длительность предоперационной госпитализации;

2) распространенность госпитальных штаммов;

3) вероятность интраоперационной контаминации.

IV. Интраоперационные:

1) длительность операции;

2) травматичность;

3) технические трудности;

4) осложнения при проведении анестезиологического пособия;

5) качество гемостаза;

6) адекватность дренирования.

При эндопротезировании имеется ряд специфических особенностей, предрасполагающих к развитию инфекционного процесса:

1) особенности иммунного статуса:

а) индуцированный вторичный иммунодефицит: высокотравматичное продолжительное вмешательство с попаданием в системный кровоток большого количества пептидных фрагментов разрушенных тканей, которые взаимодействуют со специфическими сквенджер рецепторами макрофагов (служащими для удаления этих фрагментов из тканей). Макрофаги акти-

вируются и синтезируют противовоспалительные цитокины (IL-1 β ; TNF- α); γ -IFN), развивается системный воспалительный синдром, что приводит к состоянию иммунопаралича (Immunjparalysis) – неспособности к адекватным ответным реакциям: активированные макрофаги не способны презентировать антиген (Ag) Т-лимфоцитам.

Дисбаланс регуляторных сигналов: преобладание активационных сигналов (IL-1; γ -IFN) над дифференцировочными (IL-2; IL-4), что приводит к снижению (параличу) как клеточного, так и гуморального ответа [25];

б) местный иммунопаралич вызван теми же патогенетическими механизмами, что и общий: связан с местным действием продуктов деструкции тканей;

в) вторичные иммунодефициты. Операция эндопротезирования обычно производится у больных пожилого возраста, часто имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, значительно снижающие возможности местной иммунной системы, такие как сахарный диабет. Многие больные длительно получают иммуносупрессивную терапию в связи с системными воспалительными заболеваниями;

2) наличие имплантата, лишенного иммунной защиты;

3) крайне низкое пороговое число микроорганизмов (около 100 на 1 грамм ткани), достаточное для инфицирования имплантата;

4) особенность микрофлоры: в связи с иммуносупрессией, как местной, так и общей, значительно облегчается колонизация имплантата микроорганизмами, которой и должна противодействовать иммунная система. Поэтому возможность колонизировать имплантат получают условно патогенная флора и сапрофиты (Staph. epidermidis; E. faecalis; Enterobacter; Citrobacter; Proteus morganii; rettgeri; Providencia; Serratia; Pseudomonas), причем всегда в самых различных сочетаниях. Этиологическая структура инфекционных осложнений, согласно данным Morrey В.Е. (1996), представлена на рис. 1 [11]:

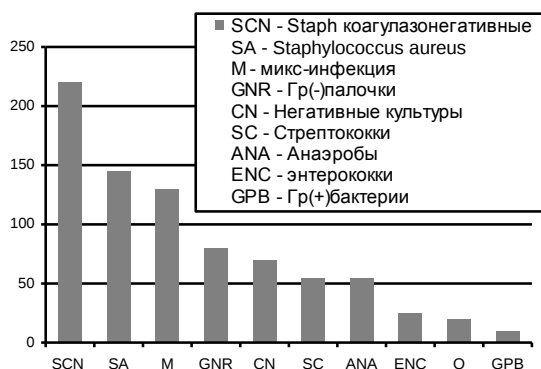


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные в 781 случае инфекционных осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава, проанализированных в клинике Mayo с 1969 по 1991.

Эти микроорганизмы характеризуются крайне плохим ростом на типичных питательных средах, высокой распространенностью и часто встречающейся антибиотикорезистентностью (это типичные госпитальные патогены), причем антибиотикорезистентность совершенно непредсказуема – быстро изменяется и распространяется [7].

В связи с вышеизложенным большое значение придается профилактическим мероприятиям, которые по преследуемым целям могут быть классифицированы следующим образом:

1) мероприятия, уменьшающие контаминацию операционной раны:

а) предоперационные – подготовка операционного поля (аппликации антибиотикосодержащих мазей, обработка операционного поля непосредственно перед началом операции);

б) интраоперационные – оптимизация режима стерильности;

в) использование закрытых систем дренирования;

г) правильное послеоперационное ведение кожного разреза;

2) эрадикация микроорганизмов, контаминировавших операционную рану:

а) неадгезированных к биосубстратам:

– интраоперационное промывание раны и послеоперационное дренирование;

– использование антисептиков (лавасепт);

– местное использование нереабсорбирующихся антибиотиков: бацитрацин, мупироцин, полимиксин;

б) адгезированных к биосубстратам:

– системная антибиотикопрофилактика;

– местное использование биodeградируемых антибиотиковысвобождающих систем;

в) адгезированных к поверхности трансплантата:

– использование антибиотикомпрегнированных цементов;

3) предотвращение гематогенного инфицирования имплантата:

– проведение антибиотикопрофилактики при инвазивных манипуляциях (стоматологические, эндоскопические и т.д.).

Мы считаем целесообразным проведение следующего комплекса профилактических мероприятий:

1. Предоперационное воздействие на факторы риска:

1) все больные проходят тщательное обследование для выявления факторов риска;

2) выявление и санация всех существующих и вероятных очагов инфекции;

3) для больных сахарным диабетом – достижение устойчивой компенсации гипергликемии, что подтверждается уровнем гликозирванного гемоглобина не более 5% [2];

4) для больных с аутоиммунными заболева-

- ниями – коррекция иммуносупрессивной терапии с исключением непрерывного применения глюкокортикостероидов;
- 5) для больных с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей – обеспечение адекватного кровоснабжения зоны операции консервативными или оперативными мероприятиями;
 - 6) для больных с другими хроническими заболеваниями – достижение состояния стабильной компенсации;
 - 7) уменьшение длительности предоперационной госпитализации;
 - 8) раздельная госпитализация с инфицированными больными и больными, получающими любую антибактериальную терапию.

II. Интраоперационные мероприятия:

- 1) использование наименее травматичного переднего доступа;
- 2) максимальное сокращение времени операции;
- 3) щадящее обращение с тканями;
- 4) тщательный текущий и заключительный гемостаз;
- 5) аккуратное ушивание тканей с предотвращением образования свободного пространства;
- 6) дренирование всех возможных мест образования гематомы;
- 7) использование подкожного шва для предотвращения инфицирования глубоких слоев раны микроорганизмами кожных покровов, распространяющимися вдоль лигатур;
- 8) использование биodeградируемых монофламентных синтетических нитей как менее реактогенных, что снижает вероятность инфицирования швов;
- 9) заполнение кожной раны антибиотикосодержащей мазью - 2% мупироцин (бактробан);
- 10) наложение адгезивной асептической повязки.

III. Мероприятия, направленные на уменьшение контаминации операционной раны.

Мы считаем достаточным использование общепринятых схем операционной гигиены. Так, применение ламинарного потока воздуха не снизило количество инфекционных осложнений по сравнению с антибиотикопрофилактикой [9].

Любая антибиотикопрофилактика ставит задачу снизить количество микроорганизмов, контаминирующих операционную рану ниже порога возникновения клинически значимого инфекционного процесса. Поскольку эндопротез является абиогенным материалом, то это критическое количество крайне мало (менее 100 микроорганизмов на 1 грамм ткани). Количество микроорганизмов, попадающих в рану, никакими методами невозможно снизить до уровня, менее указанного. Следовательно, операция эндопротезирования является заведомо инфицированной, что определяет необходимость проведения интенсивной и длительной антибиотикопрофилактики [6, 7].

Весь возможный спектр возбудителей (т.е.

каждый из возможных возбудителей) должен быть перекрыт двумя антибиотиками. Это предотвращает развитие резистентности, так как ее развитие одновременно к двум антибиотикам менее вероятно [12].

Клиндамицин высокоактивен преимущественно против грамположительных, нитилицинов – грамотрицательных, цефоперазон действует и на Гр(+) и Гр(-). Все они действуют на наиболее частый возбудитель – стафилококк. Поэтому даже при развитии резистентности 50% штаммов к каждому антибиотику итоговая чувствительность составит 87,5%, что клинически допустимо.

Клиндамицин: антибиотик группы лизоцидов. К нему чувствительны Гр(+) аэробы (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), анаэробы. Преимущества: 1) нет перекрестной резистентности с β -лактамами; 2) из всех антибиотиков, действующих на Гр(+) микроорганизмы, является самым активным после гликопептидов; 3) уникальная особенность препарата – способность накапливаться в костной ткани в концентрациях, недостижимых любыми другими антибиотиками; 4) фармакокинетика: выводится печенью – не требуется коррекции дозы при хронической почечной недостаточности; 5) не кумулирует; 6) совместимость в растворе с аминогликозидами и β -лактамами (но не одновременно!).

Равновесная концентрация в плазме – после 5-го приема *per os*. Для насыщения костной ткани необходимо принимать не менее 3-х дней.

Цефоперазон – цефалоспорины III поколения (C3):

1) наиболее широкий спектр действия из всех C3 (цефтриаксон не действует на Гр(-), цефтазидим не действует на Гр(+));

2) и отличие от цефалоспоринов II поколения (C2) активен против Гр(-);

3) часто встречающееся утверждение о том, что C3 менее активны в отношении Гр(+), чем C2, клинически неверно: речь идет о МПК (минимальная подавляющая концентрация) – количественной характеристики чувствительности. Действительно, МПК C2 < МПК C3 для чувствительных штаммов, то есть для уничтожения чувствительных штаммов концентрация C3 должна быть больше, чем C2. Но это не имеет клинического значения, так как МПК все равно ниже реальной концентрации в ткани. Для клиники имеет значение качественная характеристика чувствительности, т.е. процент чувствительных штаммов. Многие Гр(+) бактерии продуцируют β -лактамазы (особенно стафилококки), т.е. резистентность к C3 у Гр(+) только для метициллинрезистентных, на которых не действуют все β -лактамы;

4) фармакокинетика: выводится печенью – не требуется коррекция дозы при ХПН;

5) совместим в растворе с клиндамицином;

6) обоснование дозы и частоты введения: пе-

риод полувыведения составляет 2 часа – при введении через 6 часов концентрация снижается в 8 раз. Концентрация в сыворотке не должна быть менее 10 мг/л, что может быть достигнуто только введением 2 г в/в капельно, при этом желательно, чтобы длительность инфузии составляла 0,5-1 час, что предотвращает очень высокую пиковую концентрацию в плазме и быстрое выведение.

Сульперазон: добавление ингибитора β -лактамаз – сульбактама значительно расширяет спектр активности за счет Нр(-), так как многие госпитальные патогены продуцируют β -лактамазы класса С, разрушающие СЗ и С4, но ингибируемые сульбактамом.

Тазоцин: уреидопенициллин-пиперациллин и лучший ингибитор β -лактамаз-тазобактам. Сам пиперациллин имеет очень широкий спектр: от *Enterococcus* до *Pseudomonas*, но разрушается многими β -лактамазами. Тазобактам ингибирует все β -лактамазы, кроме класса В, разрушающие все β -лактамы, таким образом по спектру активности уступает только карбопенемам. Тазоцин – единственный препарат, кроме карбопенемов и цефалоспоринов IV поколения, действующий на *Enterococcus faecalis*.

Цефпиром – цефалоспорин IV поколения (С4). В связи с распространением и внедрением С4 в клиническую практику целесообразно их применение в качестве компонента антибиотикопрофилактики вместо цефоперазона и клиндамицина. Преимущества: более широкий и сбалансированный спектр действия. Значительно большая активность в отношении Гр(+) микроорганизмов, в т.ч. стафилококков. Большая активность против Гр(-), характерна устойчивость к β -лактамазам класса С, часто встречающихся среди Гр(-) и обуславливающих резистентность к СЗ. По спектру активности цефпи-

ром приближается к карбопенемам.

Нетилмицин – аминогликозид III поколения. По активности уступает только амикацину и фторхинолонам. Наименее токсичен из всех аминогликозидов. Совместим в растворе с клиндамицином.

Не мене важной мы считаем борьбу с микроорганизмами, адгезирующимися к поверхности эндопротеза. Из существующих на сегодняшний день методов наиболее эффективно использование антибиотикоимпрегнированных цементов. Препараты, используемые для смешивания с цементом, должны быть доступны в виде порошка, обладать высокой антибактериальной активностью, не инактивироваться в составе цемента, обладать достаточной скоростью выделения из цемента, самое главное – высокой устойчивостью к развитию резистентности.

Для этих целей нами выбраны препараты ванкомицин и иземпамицин.

Ванкомицин остается наиболее активным препаратом против Гр(+) микроорганизмов и характеризуются крайне малой вероятностью развития резистентности к нему [5, 15].

Иземпамицин высокоактивен против Гр(-) микроорганизмов и стафилококков. Характерной особенностью этого препарата является его активность против бактерий, резистентных к действию всех других аминогликозидов.

Количество препаратов, добавляемых в цемент, должно быть достаточно большим, чтобы обеспечить высокую концентрацию их в окружающей цемент ткани и длительное сохранение бактерицидных концентраций антибиотиков на поверхности цемента.

Схема антибиотикопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава

- I. Клиндамицин (далацин-Ц)-линкозамид (за 3 дня до операции таб. 300 мг $\times$ 4 раза per os).
- II. Начало – накануне операции вечером, далее – за 3 часа до операции. В ходе операции и далее каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 5-7 дней.
 - 1) Цефпиром (кейтен) – цефалоспорин IV поколения. Флакон 1г; 2 г.
Флакон 2 г $\times$ 3 раза в/в капельно, можно струйно.
Цефпиром назначается вместо клиндамицина и сульперазона!
 - 2) Клиндамицин – амп. 4 мл (600 мг) $\times$ 4 раза в/в капельно на 200 мл 0,9% NaCl или глюкозы за 20-30 мин.
 - 3) Сульперазон (цефоперазон: цефалоспорин III поколения + сульбактам: ингибитор β -лактамаз).
2 г $\times$ 4 раза в/в капельно на 200 мл 0,9% NaCl в течение 30 мин.
↓ или
Тазоцин (пиперациллин 4 г + тазобактам 0,5 г: ингибитор β -лактамаз).
Флакон 4,5 г $\times$ 4 раза в/в капельно в течение 30 мин.
↓ или
Цефоперазон (цефобид). Флакон 0,5; 1 г; 2 г.
2 г $\times$ 4 раза в/в капельно на 200 мл 0,9% NaCl в течение 30 мин.
 - 4) Нетилмицин (нетромицин) – аминогликозид. Флакон 2 мл (50 мг).
150 мг $\times$ 3 раза (или 100 мг $\times$ 4 раза) в/в можно струйно, но лучше капельно.

в порядке предпочтения

Совместим в растворе с клиндамицином → в одной капельнице.

Мы считаем оптимальным внесение по 2 г каждого препарата на 100 г цемента. Доказано, что такие количества антибиотиков не оказывают влияния на механические характеристики цемента.

Использование цемента, содержащего большие количества антибиотиков, обеспечивающее длительное поддержание бактерицидных концентраций антибактериальных препаратов на его поверхности, дает возможность отказаться от применения профилактической антибиотикотерапии

при любых инвазивных манипуляциях.

Считаем, что при таких травматичных операциях, как эндопротезирование крупных суставов, комбинированная направленная антибиотикопрофилактика оправдана и дает хороший клинический результат. Тем не менее антибиотикопрофилактика не должна подменять хирургическую технику, асептику и антисептику, тщательную предоперационную подготовку и грамотное послеоперационное ведение раны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнилов Н.В. и др. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава / Н.В. Корнилов, А.В. Войтович, В.М. Машков, Г.Г. Эпштейн. – СПб.: «ЛИТО Синтез», 1997. – 292 с.
2. Кулешов Е.В., Кулешов С.Е. Сахарный диабет и хирургические заболевания. – М.: Воскресенье, 1996. – 256 с.
3. Пучиньян Д.М., Сисакян М.С. Факторы риска развития послеоперационных осложнений у больных коксартрозом // Травматол. ортопед. России. – 1995. – № 1. – С. 8-11.
4. Bono J.V. et al. Revision total hip arthroplasty / J.V. Bono, J.C. McCarthy, T.S. Thomhill et al. - New York: Springer, 1999.
5. Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement / M. Chohfi, F. Langlais, J. Fourastier et al. // Int. Orthop. - 1998. - Vol. 22, No. 3. P. 171-177.
6. Drangsholt M.T. Current concepts review. Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement // J. Bone Jt. Surg. - 1998. - Vol. 80-A, No. 9. - P. 1394-1395.
7. Evolution of bacterial virulence and antibiotic resistance [Multi-author Review] // Cell. Mol. Life Sci. - 1999. - Vol. 56, No. 9-10. - P. 717-787.
8. Adhesion molecules in tissue injury: kinetics of expression and shedding and association with cytokine release in humans / K. Fassbender, S. Kaptur, P. Becker et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1998. - Vol. 89, No. 1. - P. 54-60.
9. Garvin K.L., Hanssen A.D. Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future // J. Bone Jt. Surg. - 1995. - Vol. 77-A, No. 10. - P. 1576-1588.
10. Gristina A.C., Naylor P.T., Myrvik Q.N. Mechanisms of musculoskeletal sepsis // Orthop. Clin. North Am. - 1991. - Vol. 22, No. 3. - P. 363-371.
11. Hanssen A.D., Fitzgerald R.H. Jr., Osmon D.R. The infected total hip arthroplasty // Reconstructive surgery of the joints. 2nd ed. / Ed. B.F. Morrey. - New York: Churchill Livingstone. - 1996. - P. 1229-1246.
12. Hanssen A.D., Osmon D.R. The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty // Clin. Orthop. - 1999. - No. 369. - P. 124-138.
13. Hoeffel D.P., Hinrichs S.H., Garvin K.L. Molecular diagnostics for the detection of musculoskeletal infection // Clin. Orthop. - 1999. - No. 360. - P. 37-46.
14. Huo M.H., Elliott A.J., Keggi K.J. Periprosthetic infection in total hip replacement management with temporary prostheses and antibiotic-impregnated cement between stages // J. Orthop. Tech. - 1994. - Vol. 2, No. 3. - P. 93-101.
15. Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. A reason for caution / R.W. Kendall, C.P. Duncan, J.A. Smith, J.H. Nguyen // Clin. Orthop. - 1996. - No. 329. - P. 273-280.
16. Molecular genetic diagnosis of infected total joint arthroplasty / M.J. Levine, B.A. Mariani, R.S. Tuan, R.E. Booth Jr. // J. Arthroplasty. - 1995. - Vol. 10, No. 1. - P. 93-94.
17. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee / A.J. Mangram, T.C. Horan, M.L. Pearson et al. // Am. J. Infect. Control. - 1999. - Vol. 27, No. 2. - P. 97-132.
18. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty / B.D. Mariani, D.S. Martin, M.J. Levine et al. // Clin. Orthop. - 1996. - No. 331. - P. 11-22.
19. Mariani B.D., Tuan R.S. Advances in the diagnosis of infection in prosthetic joint implants // Mol. Med. Today. - 1998. - Vol. 4, No. 5. - P. 207-213.
20. Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis / K.D. Merkel, J.M. Erdmann, K.P. McHugh et al. // Am. J. Pathol. - 1999. - Vol. 154, No. 1. - P. 203-210.
21. Rockowitz N.L., Rothman R.H. Infections in total hip replacement // The hip / Ed. R.A. Balderston, R.H. Rothman, R.E. Booth R.E. et al. - Philadelphia: Lea Febiger, 1992. - P. 497.
22. Seibert D.J. Pathophysiology of surgical site infection in total hip arthroplasty // Am. J. Infect. Control. - 1999. - Vol. 27, No. 6. - P. 536-542.
23. Steinberg M.E., Garino J.P. Revision total hip arthroplasty. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. - 1999. - P. 393-440.
24. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene / M.M. Tunney, S. Patrick, M.D. Curran et al. // J. Clin. Microbiol. - 1999. - Vol. 37, No. 10. - P. 3281-3290.
25. Elective orthopedic surgery, a model for the study of cytokine activation and regulation / M. van Deuren, T.B. Twickler, M.C. de Waal Malefyt et al. // Cytokine. - 1998. - Vol. 10, No. 11. - P. 897-903.
26. Wamer W.C. Jr. General principles of infection // Campbell's operative orthopaedics. 8th ed. / Ed. A.H. Crenshaw. - St. Louis: Mosby. - 1992. - P. 119-150.

Рукопись поступила 06.06.01.