

ISSN 1028-4427 (Print)
ISSN 2542-131X (Online)

2025

№3 ^{Том}
31

ГЕНИЙ ОРТОПЕДИИ

Научно-теоретический
и практический журнал



Гений Ортопедии

Orthopaedic Genius

Том 31
№ 3
2025

Научно-теоретический и практический журнал
Основан в память академика Г.А. Илизарова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бурцев А.В. (Россия, Курган) – **главный редактор**
Аранович А.М. (Россия, Курган) – **заместитель главного редактора**
Samchukov M.L. (США) – **заместитель главного редактора**
Баиндурашвили А.Г. (Россия, Санкт-Петербург)
Борзунов Д.Ю. (Россия, Екатеринбург)
Волокитина Е.А. (Россия, Екатеринбург)
Губин А.В. (Россия, Санкт-Петербург)
Дьячкова Г.В. (Россия, Курган)
Коновалов Н.А. (Россия, Москва)
Котельников Г.П. (Россия, Самара)
Кутепов С.М. (Россия, Екатеринбург)
Линник С.А. (Россия, Санкт-Петербург)
Миromanов А.М. (Россия, Чита)
Попков А.В. (Россия, Курган)
Попков Д.А. (Россия, Курган)
Рябых С.О. (Россия, Москва)
Скрябин Е.Г. (Россия, Тюмень)
Суфианов А.А. (Россия, Тюмень)
Тихилов Р.М. (Россия, Санкт-Петербург)
Birch J.G. (США)
Catagni M.A. (Италия)
Chaudhary M.M. (Индия)
Dubousset J.F. (Франция)
Glatt V. (США)
Hosny G.A. (Египет)
Kirienko A. (Италия)
Lascombes P. (Швейцария)
Madan S. (Великобритания)
Monsell F. (Великобритания)
Paley D. (США)
Pinzur M.S. (США)
Podeszwa D.A. (США)
Weiss H.-R. (Германия)

Борзунова О.Б. – ответственный секретарь
Беляева М.А. – технический секретарь

THE EDITORS

A.V. Burtsev (Russia, Kurgan) – **Editor in Chief**
A.M. Aranovich (Russia, Kurgan) – **Deputy Editor**
M.L. Samchukov (USA) – **Deputy Editor**
A.G. Baindurashvili (Russia, St. Petersburg)
D.Yu. Borzunov (Russia, Ekaterinburg)
E.A. Volokitina (Russia, Ekaterinburg)
A.V. Gubin (Russia, St. Petersburg)
G.V. Diachkova (Russia, Kurgan)
N.A. Konovalov (Russia, Moscow)
G.P. Kotel'nikov (Russia, Samara)
S.M. Kutevov (Russia, Ekaterinburg)
S.A. Linnik (Russia, St. Petersburg)
A.M. Miromanov (Russia, Chita)
A.V. Popkov (Russia, Kurgan)
D.A. Popkov (Russia, Kurgan)
S.O. Ryabykh (Russia, Moscow)
E.G. Skryabin (Russia, Tyumen)
A.A. Sufianov (Russia, Tyumen)
R.M. Tikhilov (Russia, St. Petersburg)
J.G. Birch (USA)
M.A. Catagni (Italy)
M.M. Chaudhary (India)
J.F. Dubousset (France)
V. Glatt (USA)
G.A. Hosny (Egypt)
A. Kirienko (Italy)
P. Lascombes (Switzerland)
S. Madan (UK)
F. Monsell (UK)
D. Paley (USA)
M.S. Pinzur (USA)
D.A. Podeszwa (USA)
H.-R. Weiss (Germany)

O.B. Borzunova – Executive Secretary
M.A. Beliaeva – Technical Secretary



Учредитель и издатель журнала:

**федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



**Издание журнала осуществляется при поддержке
Ассоциации по изучению и применению метода Илизарова России (А.С.А.М.И. Россия)**

Журнал включен в перечень научных специализированных изданий ВАК, в которых могут публиковаться основные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук (3.1.8 – травматология и ортопедия)

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Журнал включен в библиографические и реферативные базы данных РИНЦ и SCOPUS

Журнал включен в электронные информационные ресурсы базы данных EBSCO

Электронная версия журнала размещена на сайтах

<http://ilizarov-journal.com>

<http://elibrary.ru>

<http://cyberleninka.ru>



Контент журнала доступен под лицензией Creative Commons – Attribution 4.0 International, CC-BY.

Адрес: 640021, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

Телефоны: (3522) 43-06-94 – редакция
(3522) 23-42-60 – реклама

Интернет: <http://ilizarov-journal.com/>

Email: genius@ilizarov.ru

Оригинал-макет изготовлен ОИАиВР ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-68207 от 30 декабря 2016 года

Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны

Язык: русский, английский

Издается 6 раз в год

Цена свободная

© Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2025

Оригинальные статьи

- Результаты надмыщелковой остеотомии и фиксации костей аппаратом Илизарова при варусной и вальгусной деформациях локтевого сустава 269
R. Kaul, M. Prasad, N. Akhoon
- Кольцевой фиксатор Илизарова для артродеза голеностопного сустава: золотой стандарт в лечении пациентов со сложными патологиями голеностопного сустава 279
M. Dhawan, B. Nandan, R.K. Guhan, S. Dwivedi, M. Prasad
- Сравнительный анализ коррекции многовершинных деформаций костей голени при помощи различных методик использования ортопедических гексаподов 287
Е.С. Головёнкин, Л.Н. Соломин
- Конечно-элементное моделирование анатомо-конституциональных типов позвоночно-тазового комплекса (Roussouly) в аспекте изучения их биомеханических особенностей 297
А.Е. Шульга, В.Ю. Ульянов, Ю.Ю. Рожкова, С.Д. Шувалов
- Анализ микробного пейзажа у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава 307
А.М. Ермаков, Н.А. Богданова, Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова
- Генотип — фенотипическая ассоциация гетерозиготной делеции гена *TBX-6* у пациентов с врожденным сколиозом 314
С.Е. Хальчицкий, С.В. Виссарионов, П.А. Першина, К.Г. Буслов, Ю.А. Новосад, М.В. Согоян, М.С. Асадулаев, М.В. Герцык
- Особенности течения и среднесрочные исходы имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной ведущими грамотрицательными возбудителями 322
О.С. Туфанова, С.А. Божкова, Е.М. Гордина, В.А. Артюх
- Антибактериальное действие лизоцима против возбудителей остеомиелита *S. aureus* и *S. epidermidis* 334
И.В. Шипицына, Е.В. Осипова
- Ремоделирование суставного хряща и субхондральной зоны большеберцовой кости при экзопротезировании конечности 341
Т.А. Ступина, А.А. Еманов, В.П. Кузнецов, Е.Н. Овчинников
- Остеоинтегративные характеристики и биологическая совместимость имплантатов из циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов 350
Е.А. Волокитина, М.В. Саушкин, И.П. Антропова, С.М. Кутепов, С.А. Бриллиант
- Экспериментальное изучение условий импрегнации для получения пролонгированной антимикробной активности оригинального остеопластического материала на основе губчатой аллокости 361
А.П. Антипов, С.А. Божкова, Е.М. Гордина, М.Ш. Гаджимагомедов, А.А. Кочиш
- Апробация эффективности нового типа спейсеров для локальной антибиотикотерапии 372
И.Ф. Ахтямов, О.А. Саченков, Р.А. Шафигулин, А.Э. Галяутдинова, Н.В. Харин, И.А. Беспалов, С.В. Бойчук

Клинический случай

- Серия клинических наблюдений лечения пациентов с гипотрофическими псевдоартрозами и дефектами диафиза ключицы с применением свободной аутопластики трансплантатом малоберцовой кости, минификсатора Илизарова и интрамедуллярного армирования 380
С.Н. Колчин, Д.С. Моховиков, Т.А. Малкова

Обзорная статья

- Интеллектуальные ортопедические имплантаты: будущее персонализированной замены суставов и мониторинга 388
Э. Кирос

Юбилей

- Профессор Дьячков Александр Николаевич (к 75-летию со дня рождения) 399

Некролог

- Профессор Ульрих Эдуард Владимирович (1937 – 2025) 400

Original Articles

- Results of supracondylar osteotomy and bone fixation with the Ilizarov apparatus for cubitus varus and valgus deformities 269
R. Kaul, M. Prasad, N. Akhoun
- Ilizarov ring fixator for ankle fusion: a gold standard in managing complex ankle pathologies 279
M. Dhawan, B. Nandan, R.K. Guhan, S. Dwivedi, M. Prasad
- Comparative analysis of the lower leg multiapical deformity correction by various methods of orthopedic hexapods usage 287
E.S. Golovenkin, L.N. Solomin
- Finite element modeling of anatomical constitutional types of the lumbar spine and pelvis (Roussouly) for study of the biomechanical aspects 297
A.E. Shulga, V.Yu. Ulyanov, Yu.Yu. Rozhkova, S.D. Shuvalov
- Analysis of the microbial landscape in patients with periprosthetic infection of the hip joint 308
A.M. Ermakov, N.A. Bogdanova, E.L. Matveeva, A.G. Gasanova
- Genotype-phenotypic association of heterozygous deletion of the *TBX-6* gene in patients with congenital scoliosis 314
S.E. Khalchitsky, S.V. Vissarionov, P.A. Pershina, K.G. Buslov, Yu.A. Novosad, M.V. Sogoyan, M.S. Asadulaev, M.V. Gretsnyk
- Course and medium-term outcomes of implant-associated infection caused by leading gram-negative pathogens..... 322
O.S. Tufanova, S.A. Bozhkova, E.M. Gordina, V.A. Artyukh
- Antibacterial action of lysozyme against osteomyelitis agents: *S. aureus* and *S. epidermidis*..... 334
I.V. Shipitsyna, E.V. Osipova
- Remodeling of articular cartilage and subchondral zone of the tibia in exo-prosthetics of the limb 341
T.A. Stupina, A.A. Emanov, V.P. Kuznetsov, E.N. Ovchinnikov
- Biocompatibility and osteointegrative characteristics of zirconium ceramic implants for diaphyseal defect filling 350
E.A. Volokitina, M.V. Saushkin, I.P. Antropova, S.M. Kutepov, S.A. Brilliant
- Experimental study of impregnation conditions for sustained antimicrobial activity of the original osteoplastic material based on cancellous bone allograft..... 361
A.P. Antipov, S.A. Bozhkova, E.M. Gordina, M.Sh. Gadzhimagomedov, A.A. Kochish
- Testing the effectiveness of a new type of spacers for local antibiotic therapy 372
I.F. Akhtyamov, O.A. Sachenkov, R.A. Shafigulin, A.E. Galyautdinova, N.V. Kharin, I.A. Bespalov, S.V. Boychuk

Clinical Case

- A series of clinical observations of the treatment of patients with atrophic nonunion and defects of the clavicle midshaft managed with free fibular autografting, the Ilizarov mini-fixator and an intramedullary wire 380
S.N. Kolchin, D.S. Mokhovikov, T.A. Malkova

Review Article

- Smart orthopedic implants: the future of personalized joint replacement and monitoring..... 388
E. Kirolos

Anniversaries

- Professor Dyachkov Alexander Nikolaevich (75th birthday anniversary) 399

Obituary

- Professor Ulrich Eduard Vladimirovich (1937 – 2025) 400

Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-269-278>

Results of supracondylar osteotomy and bone fixation with the Ilizarov apparatus for cubitus varus and valgus deformities

R. Kaul✉, **M. Prasad**, **N. Akhoon**

Base Hospital Delhi Cantt, New Delhi, India

Corresponding author: Rajiv Kaul, drrajivkaul@gmail.com**Abstract**

Introduction Cubitus varus denotes the inward deviation of the supinated forearm on the extended elbow. In cubitus valgus, the forearm is angled away from the body with the arm fully extended. Both deformities manifest clinically as an abnormal carrying angle, along with a cosmetically unsightly appearance, with or without restricted range of motion (ROM).

The **aim** of the study is to evaluate the results of one-stage supracondylar corrective osteotomy and bone fixation using the Ilizarov apparatus in varus and valgus deformities of the elbow joint, using the angulation-translation principle (osteotomy rule 2); to determine the effect of this method on the humerus-elbow-wrist angle (HEW), ODD and lateral prominence index (LPI).

Materials and Methods A total of 12 patients, age ranging from 7–24 years, who presented with cubitus varus of $\geq 10^\circ$ ($n = 9$) and cubitus valgus ($n = 3$) of $\geq 20^\circ$, were included in the study. All patients underwent acute correction using a mini-incision, supracondylar osteotomy and fixation with the Ilizarov frame.

Results The mean time to union was 14.2 weeks (range, 11–18 weeks). The average duration of follow-up was 24 months. Functional outcome was graded as excellent in 9 cases (75 %), good in 2 (17 %) cases and poor in 1 case (8 %) using the grading system of Oppenheim. For cubitus varus, the mean HEW angle improved significantly, from (-15.5 ± 4.2) pre-operatively to (8.2 ± 1.5) post-operatively. For cubitus valgus, the mean HEW angle was (28.3 ± 5.3) pre-operatively, which improved to (14.1 ± 3.1) post-operatively, which was statistically significant. Complications encountered included superficial pin-tract infection in 1 case, lateral condylar prominence in 1 case and complete radial nerve palsy in 1 case.

Discussion Conventional methods of treatment of cubitus varus or valgus include various corrective osteotomies, typically stabilized with internal fixation. Despite being successful, a substantial number of distressing complications have been reported with the use of internal fixation. The mandatory requirement of post-operative immobilization, resulting in stiffness and disuse atrophy, is a deterrent to the use of internal hardware, which can be easily circumvented by the versatility of the Ilizarov apparatus.

Conclusion External fixation with the Ilizarov apparatus is a versatile means of correction of cubitus varus and valgus. It precisely achieves the desired carrying angle and cosmetic appearance of the elbow. It facilitates residual adjustments in under/over-corrected scenarios. The stability is indisputable. Early joint mobilization leads to an improved functional outcome.

Keywords: cubitus varus, cubitus valgus, osteotomy rules, Ilizarov fixator, deformity correction

For citation: Kaul R, Prasad M, Akhoon N. Results of supracondylar osteotomy and bone fixation with the Ilizarov apparatus for cubitus varus and valgus deformities. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):269-278. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-269-278.

Научная статья

УДК [616.718.5/.6-007.24-089.227.84:004.9]-089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-269-278>

Результаты надмышцелковой остеотомии и фиксации костей аппаратом Илизарова при варусной и вальгусной деформациях локтевого сустава

R. Kaul✉, M. Prasad, N. Akhoon

Base Hospital Delhi Cantt, New Delhi, India

Автор, ответственный за переписку: Rajiv Kaul, drrajivkaul@gmail.com

Abstract

Введение. Варусная деформация локтевого сустава — это девиация внутрь супинированного предплечья при разогнутом локтевом суставе. При вальгусной деформации предплечье отклонено от тела при полностью разогнутой руке. Обе деформации проявляются клинически в виде аномального угла отведения, а также косметически неприглядного внешнего вида, с ограничением или без ограничения диапазона движения (ОДД).

Цель работы — оценить результаты одномоментной надмышцелковой корригирующей остеотомии и фиксации кости аппаратом Илизарова при варусной и вальгусной деформациях локтевого сустава по принципу ангуляции-трансляции (правило остеотомии 2); определить влияние этого метода на плече-локте-запястный угол (HEW), ОДД и индекс латерального выступа (LPI).

Материалы и методы. В исследование были включены 12 пациентов в возрасте от 7 до 24 лет с варусом $\geq 10^\circ$ ($n = 9$) и вальгусом $\geq 20^\circ$ ($n = 3$). Всем пациентам была проведена одномоментная коррекция с использованием мини-разреза, надмышцелковой остеотомии и фиксации аппаратом Илизарова.

Результаты. Среднее время сращения составило 14,2 недели (диапазон 11–18 недель). Средняя продолжительность наблюдения составила 24 месяца. Функциональный результат был оценен как отличный в девяти случаях (75 %), хороший — в двух случаях (17 %) и плохой — в одном случае (8 %) с использованием системы оценок Оппенгейма. Для варусной деформации средний угол HEW значительно улучшился с $(-15,5 \pm 4,2)$ до операции до $(8,2 \pm 1,5)$ после операции. Для вальгусной деформации средний угол HEW составлял $(28,3 \pm 5,3)$ до операции и улучшился до $(14,1 \pm 3,1)$ после операции, что было статистически значимым. Осложнения включали поверхностную спицевую инфекцию в одном случае, латеральный мышцелковый выступ — в одном случае и полный паралич лучевого нерва — в одном случае.

Обсуждение. Традиционные методы лечения варусной и вальгусной деформации локтевого сустава включают различные корригирующие остеотомии, обычно стабилизируемые внутренней фиксацией. Несмотря на их успешность, при использовании внутренней фиксации было зарегистрировано значительное количество осложнений. Обязательное требование послеоперационной иммобилизации, приводящее к ригидности сустава и атрофии мышц, является сдерживающим фактором для использования внутренних фиксаторов, что можно легко избежать с помощью универсальности аппарата Илизарова.

Заключение. Внешняя фиксация аппаратом Илизарова является универсальным средством коррекции варусной и вальгусной деформаций локтевого сустава, благодаря ей достигают желаемых угла переноса и косметического вида локтя, облегчают остаточную коррекцию в случаях недостаточной/избыточной коррекции. Стабильность не вызывает сомнений. Ранняя мобилизация суставов приводит к улучшению функциональных результатов.

Ключевые слова: варусная деформация, вальгусная деформация, локтевой сустав, правила остеотомии, аппарат Илизарова, коррекция деформации

Для цитирования: Kaul R., Prasad M., Akhoon N. Результаты надмышцелковой остеотомии и фиксации костей аппаратом Илизарова при варусной и вальгусной деформациях локтевого сустава. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):269-278. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-269-278.

INTRODUCTION

Supracondylar fractures are the most common fractures encountered in paediatric population, accounting for 50–70 % of elbow injuries [1]. Treatment can vary from conservative management to open reduction with or without pinning, depending upon the fracture geometry [2, 3]. Cubitus varus is the most common angular deformity, presenting as late sequel to poorly-treated or untreated supracondylar fractures in children [4]. The main reason for development of this deformity is a varus tilt along with internal rotation and medial displacement of the distal fragment, resulting in an abnormal carrying angle [5]. Cubitus valgus, on the other hand, is a rather uncommon deformity arising most often from a lateral condylar non-union or malunion, with or without ulnar nerve symptoms [6]. The indications for corrective surgery include an undesirable cosmetic deformity or a limitation of elbow motion or both. Numerous osteotomies have been described for the treatment of cubitus varus and valgus [7]. The goal of correction is to address not only the coronal component, but the rotational and sagittal plane deformity, if any. Prevention of joint stiffness, by virtue of a stable fixation, and early mobilization is highly desirable.

The choice of osteotomy as well as of fixation methods is a topic of contention till date. Most surgeons prefer a lateral closing wedge osteotomy for cubitus varus for its technical simplicity and reproducibility [8]. Cubitus valgus is frequently addressed with a dome osteotomy along with ulnar nerve transposition [9]. Problems associated with acute corrective osteotomies include under- or over-correction, failure of fixation, neuropraxia, unsightly scars, re-fractures at the osteotomy site, joint stiffness, and infection [10]. The introduction of the Ilizarov method of a low-energy osteotomy, combined with gradual distraction, offered the unique ability to perform post-operative titration of angular correction, as well as early joint mobilization [10].

The **aim** of the study is to evaluate the results of one-stage supracondylar corrective osteotomy and bone fixation using the Ilizarov apparatus in varus and valgus deformities of the elbow joint, using the angulation-translation principle (osteotomy rule 2); to determine the effect of this method on the humerus-elbow-wrist angle (HEW), ODD and lateral prominence index (LPI).

MATERIALS AND METHODS

Twelve patients, in the age range from 7 to 24 years, who presented with either cubitus varus or valgus, and desired surgical correction, were included in this retrospective study. We retrieved hospital records, radiographs, and clinical photographs from 2020 to 2024, of individuals who underwent deformity correction using a percutaneous, low-energy osteotomy, and bone fixation with an Ilizarov frame application, and analysed various clinical and radiological parameters, using Microsoft Excel 2024 (v.16). Those with an incomplete database or follow-up were excluded from the study. The objectives of the study were to assess the bearing of this method on the Humerus-Elbow-Wrist (HEW) angle, the Lateral Prominence Index (LPI) and elbow range of motion (ROM). Preoperative clinical examination included recording of the carrying angle and ROM, using a goniometer. The internal rotation element was assessed using the Yamamoto method [11]. The three-point bony relationship and inter-condylar distance measurements were recorded in all cases, although their clinical relevance is a matter of debate [12]. The HEW angles were measured on anteroposterior radiographs of both upper extremities, in addition to the LPI [7, 13]. In normal individuals, the LPI is predominantly a negative value, due to naturally-existing slight medial condylar prominence. All pre-operative planning and software simulation was performed using the Bone Ninja iPad mobile application [14].

Surgical technique

The Ilizarov frame design consisted of two rings, one proximal at the level of the mid-arm, and one distal at the level of the elbow joint (Fig. 1, a, b). The orientation of the distal ring was parallel to the distal humeral articular surface, whereas that of the proximal ring was perpendicular to the diaphysis (Fig. 1, b).



Fig. 1. Pre-assembled frame design: a — front view showing juxta-articular hinge placement, and side view, showing the motor/distraction assembly; b — intra-operative images of frame orientation before and after the osteotomy

The rings were connected to each other using juxta-articular hinges mounted on connecting rods, and a medially placed distraction assembly, orthogonally, as shown in the figure 1, b.

Two counter-opposed olive wires and one 5-mm Shanz pin, inserted along the safe corridors, were used to affix the distal ring (Fig. 2 a). The medial wire was inserted with the elbow in semi-extended position, palpating the ulnar nerve, and ensuring the wire entry anterior to the nerve. The proximal ring was affixed with two 5-mm Shanz pins and a wire. A 1-cm skin incision was sufficient to perform a low-energy osteotomy using the multiple drill-hole method (Fig. 2, b) [15]. The osteotomy was distracted acutely and an angulation-translation was performed, using the juxta-articular hinges (Fig. 2, c). Once satisfactory correction was confirmed under fluoroscopy, the osteotomy was compressed and the nuts tightened (Fig. 2, d). For larger deformities of more than 15° of angular correction, anterior transposition of the ulnar nerve was contemplated, both in cubitus varus and valgus. Any residual deformity detected in post-op radiographs was corrected subsequently.

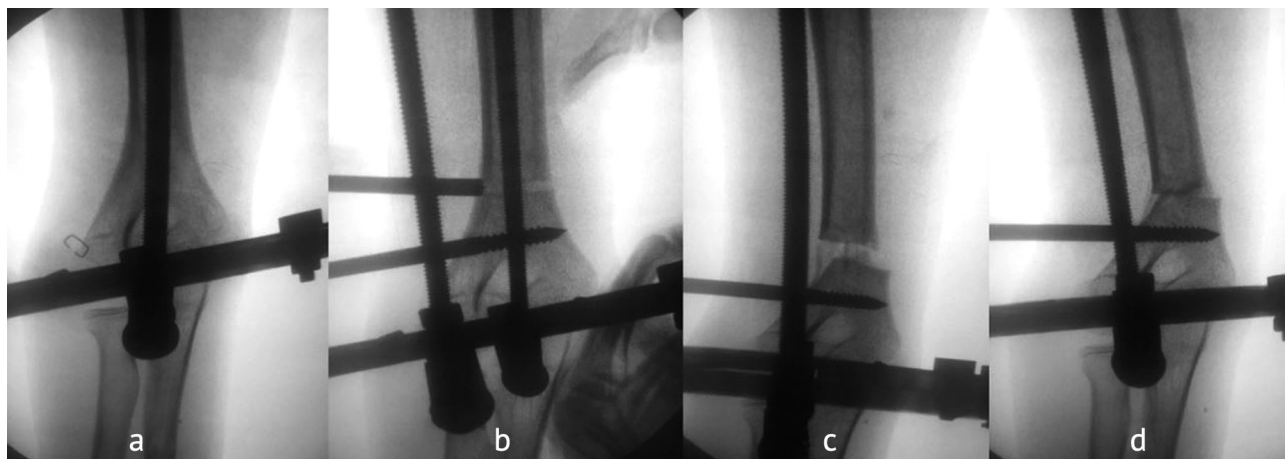


Fig. 2. The Ilizarov frame assembly: a — orientation of distal ring with counter-opposed olives; b — multiple drill-hole osteotomy; c — acute distraction followed by angulation of the osteotomy; d — compression of the osteotomy after satisfactory alignment

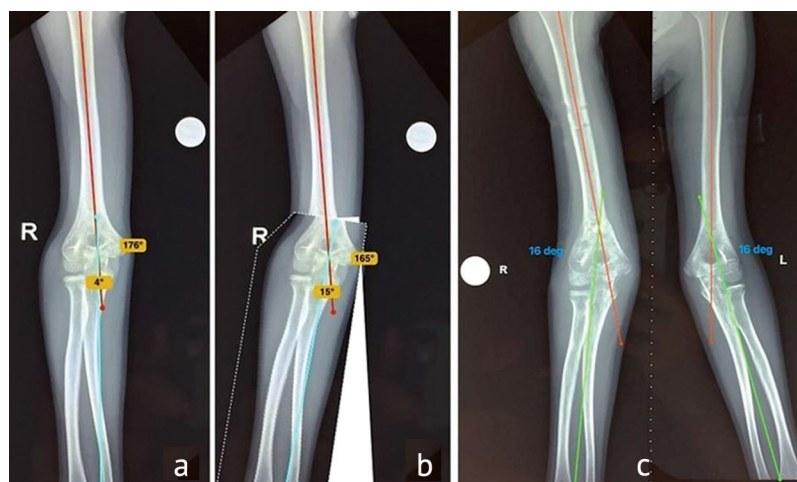
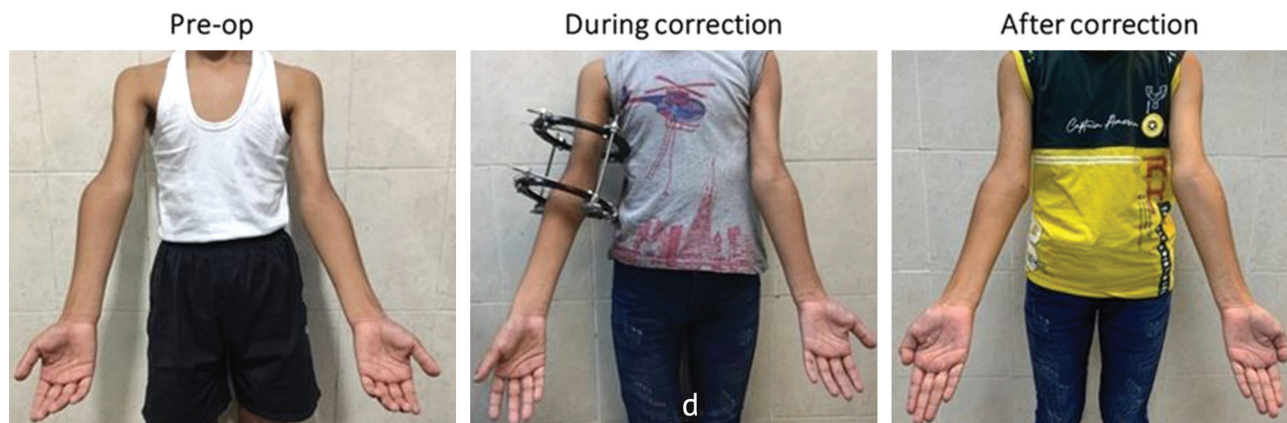


Fig. 3. Case of a 7-year-old male with cubitus varus: a — pre-op radiographs; b — simulation of correction using the bone Ninja application; c — final follow-up radiograph showing comparable HEW angles on both sides; d — clinical images before, during and after correction



For skeletally mature patients with closed physes, a mini-Ilizarov assembly was used, which was less cumbersome as compared to the standard Ilizarov frame. Two 5-mm Shanz pins were placed percutaneously in the distal humerus from the lateral side, in the same plane, parallel to the joint line (Fig. 4, a), and two pins were placed in the mid-third of the humerus, perpendicular to the shaft, but in different planes, subtending an angle of around 45° when viewed from above (Fig. 5, b, d). The biplanar placement of pins was planned to circumvent the course of the radial nerve and increase the stability of fixation. The pins in the distal segment were mounted on a swivel-type Rancho cube (Fig. 5, d, circled in red), to allow angulation of the distal fragment following the osteotomy, which was performed precisely as described above. It is noteworthy to state here, that while performing all acute corrections, translation precedes angulation, in accordance with osteotomy rule 2 (Fig. 4, c, d) [16]. Fine adjustments and fastening of all connections was performed under C-arm guidance. Derotation was performed only in one patient who had impaired shoulder function compared to the contralateral side.

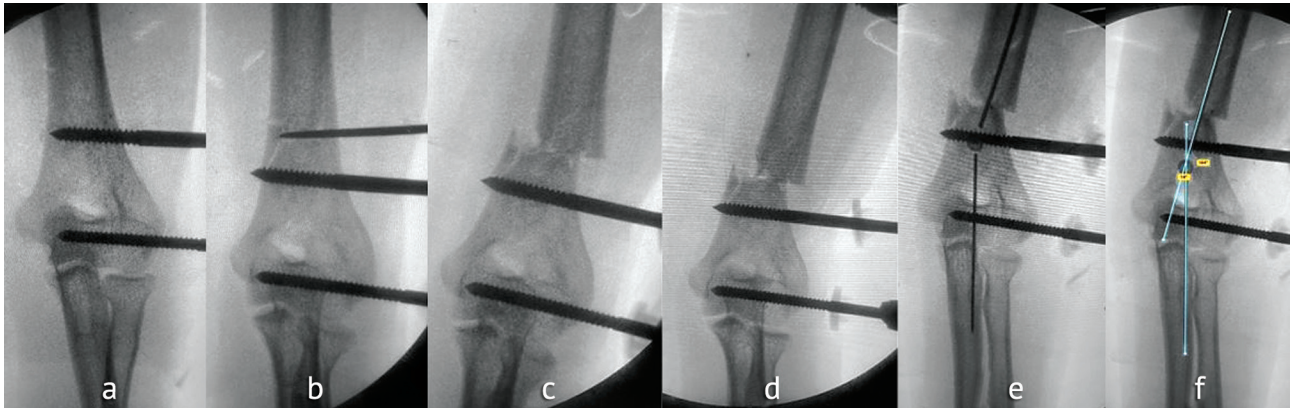


Fig. 4. Mini-Ilizarov frame: a — with 2 parallel Shanz pins in the distal fragment; b — multiple drill hole supracondylar osteotomy; c — medial translation performed first; d — followed by angulation to the desired degree; e, f — measurement of the angular correction intra-op, using a radiolucent, sterile goniometer

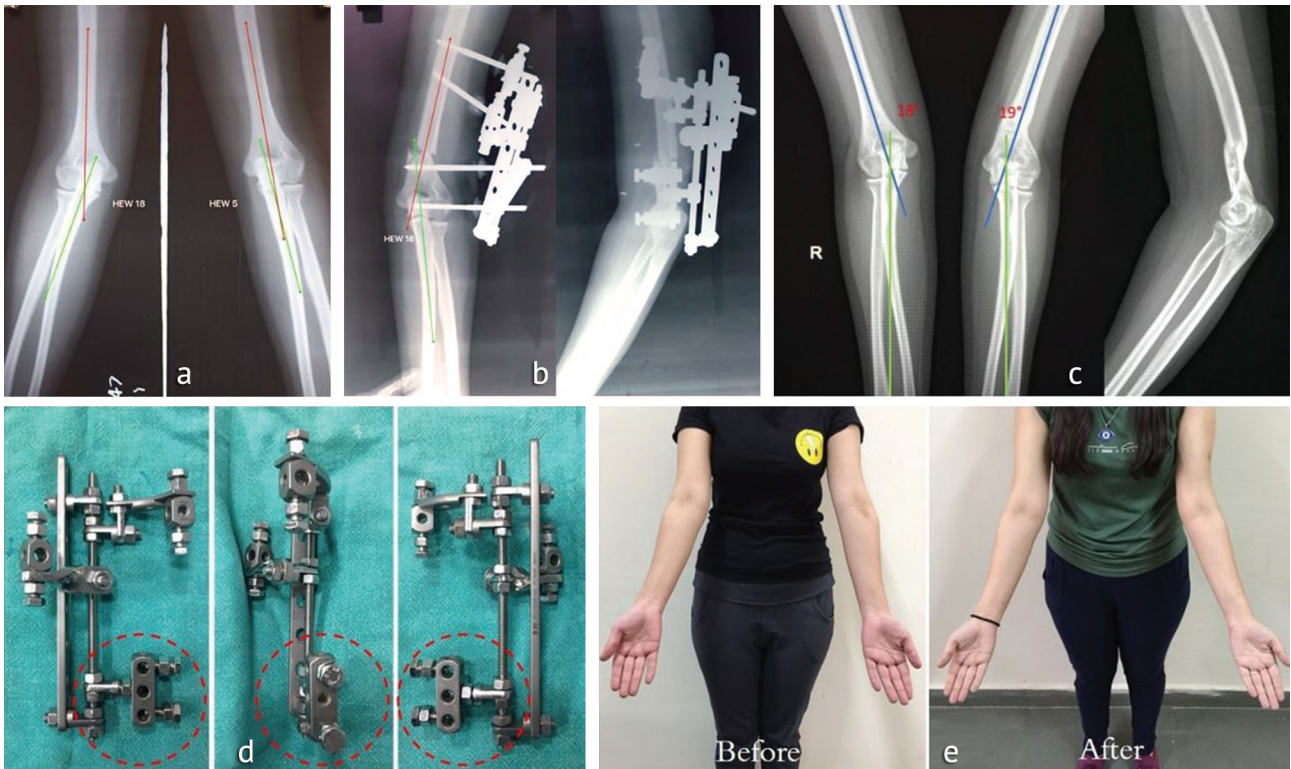


Fig. 5. Case of a 17-year-old girl: a — pre-operative radiographs of cubitus rectus; b — post-operative radiographs following mini-Ilizarov correction; c — final follow-up radiographs showing accurate correction, comparable to contralateral elbow; d — mini-Ilizarov frame assembly, red circled portion represents the swivel-type Rancho cube for the distal fragment; e — clinical images before and after correction

Post-operative protocol comprised of assisted joint ROM exercises at the end of week 1, followed by strengthening exercises at 4 weeks. Crutch-assisted walking using the operated upper limb was encouraged in older patients, to simulate weight-bearing in the lower extremity, in order to promote union. Frame removal was done after satisfactory consolidation was seen on orthogonal radiographs. Follow-up was done at 2-week intervals until frame removal, and every 6 months thereafter. The functional outcome was assessed and graded as excellent, good, or poor according to Oppenheim's criteria [17]. Statistical analysis was done using Microsoft Excel 2024 (v.16), applying Student's paired t-test, with a p -value of < 0.05 considered as significant.

RESULTS

The mean patient's age recorded was 16.2 years. Of the 12 patients, 4 (33.3 %) were males and 8 (66.7 %) were females. The mean time to union was 14.2 weeks (range 11–18 weeks). The average duration of follow-up was 24 months. Functional outcome was graded as excellent in 9 cases (75 %), good in 2 (17 %) and poor in 1 case (8 %) using the grading system of W.L. Oppenheim et al. [7, 17]. There was no significant difference between the mean pre- and post-operative arc of motion (p -value: 0.16). The cumulative results are summarized in Table 1 and Table 2.

Table 1

Comparison of pre-op and post-op assessment parameters

Parameter	Pre-op ° ± SD	Post-op ° ± SD	P -value
Mean HEW* angle			
Cubitus varus	-15.5 ± 4.2	8.2 ± 1.5	< 0.05
Cubitus valgus	28.3 ± 5.3	14.1 ± 3.1	< 0.05
Mean flexion / extension	$125 / -5$	$120 / 0.5$	0.16
Mean LPI* (cubitus varus)	2.5 ± 0.5	-1.6 ± 0.2	< 0.05
Mean MPI* (cubitus valgus)	-8.4 ± 1.3	-3.7 ± 0.4	< 0.05

* HEW — Humerus Elbow Wrist angle; LPI — Lateral prominence index; MPI — Medial prominence Index.

Table 2

Functional results as per Oppenheim's grading

Interpretation	Criteria	No. of cases
Excellent	1. Correction of varus or valgus to within 5° of contralateral elbow	9
	2. Loss of motion $\leq 5^\circ$ of pre-op value	
	3. No complications	
Good	1. Correction of varus or valgus to within 6–10° of contralateral elbow OR	2
	2. Loss of motion ≤ 6 –10° of pre-op value OR	
	3. Scarring or a lazy-S deformity	
Poor	1. Residual (uncorrected) varus or valgus differing by $> 10^\circ$ of contralateral elbow OR	1
	2. Loss of $> 10^\circ$ in any plane of motion OR	
	3. Any complication	

Cubitus varus ($n = 9$): The mean HEW angle improved significantly from (-15.5 ± 4.2) pre-operatively to (8.2 ± 1.5) post-operatively. The average lateral prominence index pre-operatively was (2.5 ± 0.5) , which improved to (-1.6 ± 0.2) , negative indicating normal values. We included in our series one patient who had a straight elbow (cubitus rectus), who had esthetic concerns and who underwent correction with a mini-Ilizarov frame yielding gratifying results. Complications encountered included superficial pin-tract infection in one case managed with antibiotics and local dressings, and lateral prominence in one case which was managed conservatively.

Cubitus valgus ($n = 3$): The mean HEW angle was (28.3 ± 5.3) pre-operatively and improved to (14.1 ± 3.1) post-operatively, which was statistically significant. Mean medial prominence index (MPI) was calculated for valgus deformities [7], and found to be (-8.4 ± 1.3) pre-operatively and (-3.7 ± 0.4) post-operatively. One patient who underwent corrective osteotomy with the mini-Ilizarov frame (Fig. 6 and Fig. 7) had a post-operative wrist drop, which was initially managed expectantly, with no improvement for the first 14 weeks. Nerve conduction studies (NCS) suggested complete axonotmesis involving the radial nerve and radiographs showed a consolidated osteotomy with satisfactory limb alignment. The patient underwent radial nerve exploration along with frame removal (Fig. 7). Intra-operatively, one of the Shanz pins had inadvertently damaged a portion of the radial nerve, forming a neuroma in continuity (Fig. 7, c). Using

a nerve stimulator, the non-conducting segment of the nerve was excised, and end-to-end epineural repair was performed using 9-0 polypropylene sutures (Fig. 7, d, e). The patient had a complete recovery of his elbow, wrist, and finger movements at the end of around 12 months after the repair (Fig. 8). One patient, with a large valgus deformity of 33° underwent a prophylactic anterior transposition of the ulnar nerve along with the osteotomy.

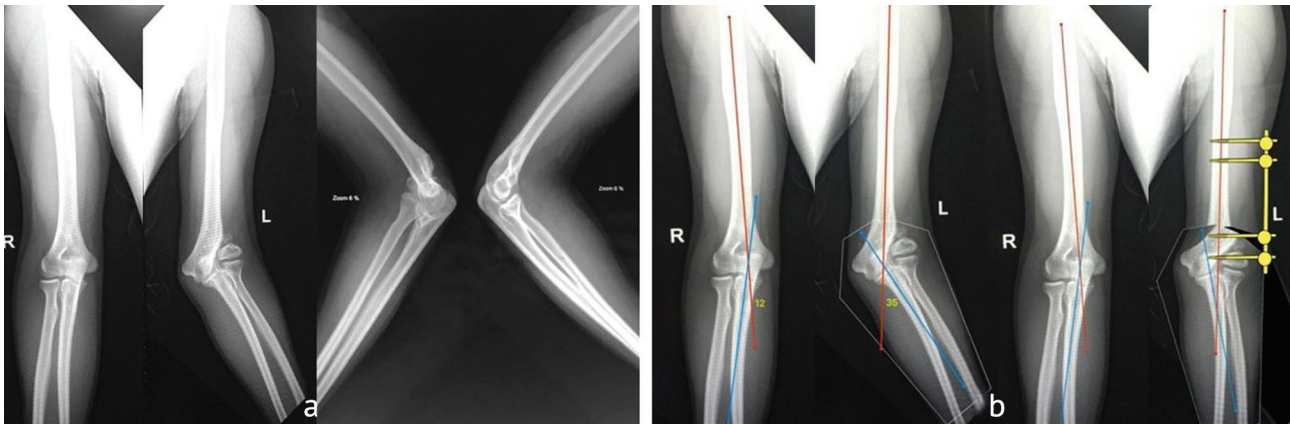


Fig. 6. Case of a 24-year-old male with cubitus valgus: a — pre-operative radiographs; b — simulation of correction using the Bone Ninja application

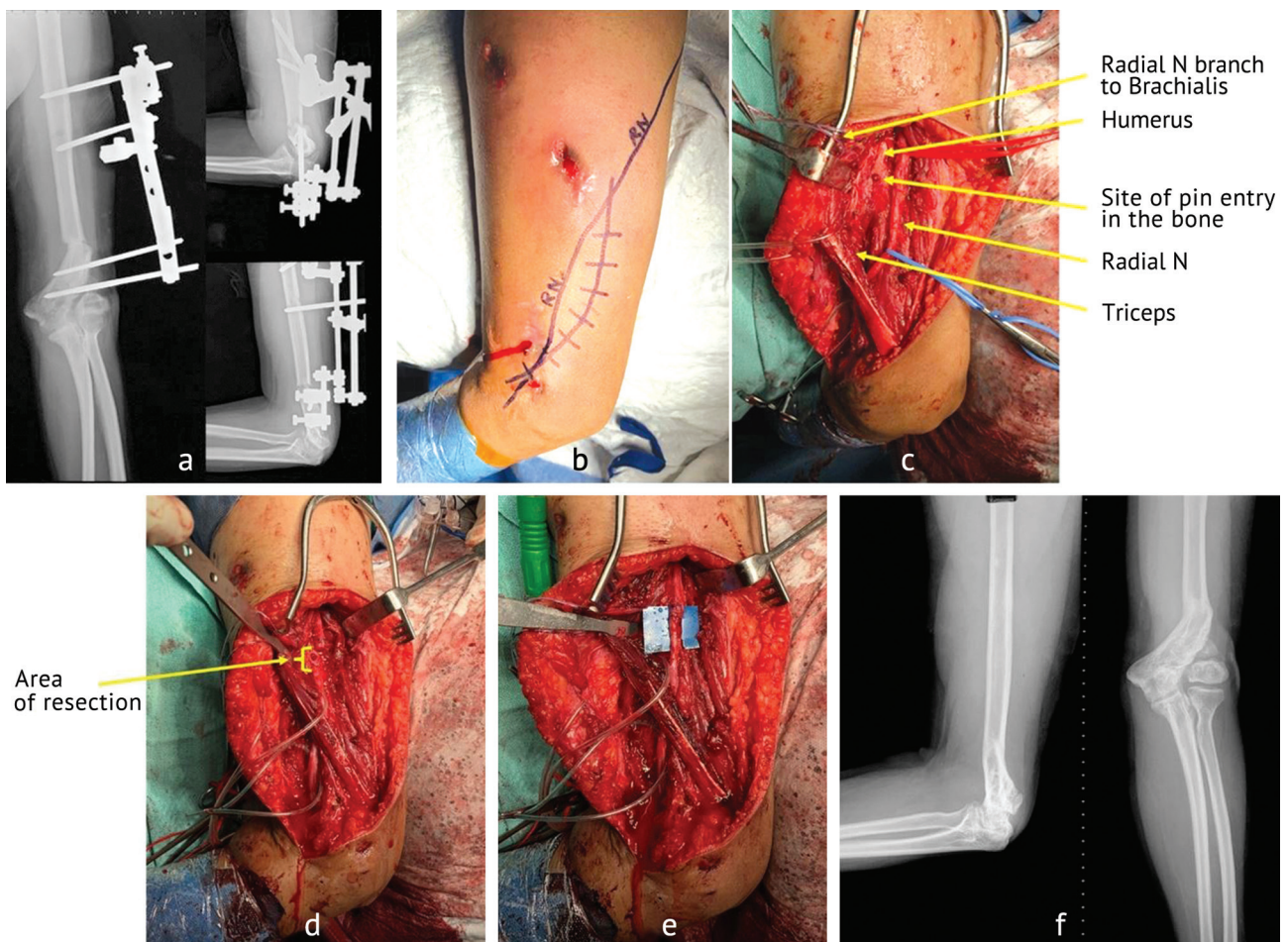


Fig. 7. Case of a 24-year-old male with cubitus valgus: a — post-operative radiographs following mini-Ilizarov correction; b — skin marking for radial nerve exploration; c — intra-operative findings during exploration, showing the pin entry into the bone, immediately adjacent to the neuroma; d — resected non-conducting segment, as determined by nerve stimulation; e — end-to-end epineural repair, reinforced with Tisseal® fibrin sealant; f — final follow-up radiographs showing satisfactory consolidation and limb alignment



Fig. 8. Clinical images of the same individual: a — before and after correction; b — functional status post-radial nerve repair

DISCUSSION

Traditional methods of treatment of cubitus varus include the lateral closing wedge osteotomy [18], the medial opening wedge osteotomy (D. King and C. Secor) [19], the modified French osteotomy [20], the oblique osteotomy [21], the dome osteotomy [22] and the step-cut osteotomy [23]. Subsequently, many authors described various modifications of the prevailing techniques, such as the penta-lateral osteotomy [24], the 3-dimensional osteotomy [25], the lateral equal-limbs osteotomy [13], the double-dome osteotomy [26], the oblique lateral closing wedge osteotomy [27], and the reverse step-cut osteotomy [28]. Cubitus valgus is most commonly treated with a step-cut translation osteotomy or a rotational dome osteotomy [7]. Despite being successful, a substantial number of complications such as elbow stiffness, nerve injuries, under-correction, recurrence, non-union, osteomyelitis and skin sloughing have been reported with the use of internal fixation following various osteotomies [10, 29]. Furthermore, the mandatory requirement of a relative period of immobilization post-operatively, resulting in stiffness and disuse atrophy, is a deterrent to the use of internal hardware.

External fixation, be it the Ilizarov apparatus, or a standard uniplanar fixator, has gradually gained acceptance and approbation as an effective means of treatment of these deformities. C.C. Hasler et al., in their series of 9 patients, reported excellent functional outcomes and cosmetic appearance with the closing wedge osteotomy coupled with a Hoffman (Stryker, USA) external fixator without any major complications [30]. T. Slongo et al. described a technique of lateral closing wedge osteotomy, along with a mini-external fixator (DePuy Synthes, USA) application, with reasonable success [31]. However, their technique involved a long surgical incision over the lateral aspect of the elbow, with direct visualisation of the radial nerve. The Ilizarov apparatus, by virtue of its inherent stability, has a definite advantage over other fixators in the fixation of small and unstable fragments [10, 29, 32]. The counter-opposed olive wires provide sufficient stability to resist torsional and bending forces acting on the osteotomized fragment, minimizing the chances of recurrence of the deformity [29]. Another distinctive advantage over conventional methods is the ability to perform residual deformity correction in the post-op phase, with early mobilization and resumption of activities of daily living. Early mobilization leads to better functional rehabilitation and may have an impact on the outcome. Unsightly scars as in traditional approaches are avoided. The internal rotation component of the deformity can be addressed by derotation of the distal ring, if necessary.

Unlike the lateral closing wedge, where the resultant cortical mismatch creates a 'lazy-S' deformity, the Ilizarov method, which entails the use of a low-energy osteotomy with careful preservation of the periosteum and gradual distraction through the regenerate, can avert this ugly deformity [33, 34]. Previous studies on the Ilizarov method by V. Karatosun et al. [32], A. Piskin et al. [10], and C. Ozkan et al. [35] described an opening wedge osteotomy along with gradual correction with outstanding results and low rate of complications. A recent study by R. Agrawal et al. illustrates an angulation-translation osteotomy (rule 2) by using juxta-articular hinges placed at or very near the centre of rotation of angulation (CORA) [29]. The medial translation, achieved thus, minimizes the chances of lateral prominence. In our study, we have achieved the necessary angulation and translation for both cubitus varus and valgus, by performing acute correction abiding by the osteotomy principles [36], and by measuring the degree of correction achieved under C-arm guidance with a sterile radiolucent goniometer. This, in turn, led to a more accurate correction of the angular deformity, comparable to the contralateral, normal limb. A comparison of our study with similar ones utilizing external fixation is summarized in Table 3. Although we encountered just one major complication [37], it is prudent to mention that the risk of nerve injuries remains substantial, and is best circumvented by careful soft tissue dissection, following safe corridors, and using tissue-protection sleeves while drilling and inserting pins.

Table 3

Summary of similar studies on the use of corrective osteotomies coupled with external fixation for cubitus varus and valgus deformities

Title of study	No. of cases	Technique	Mean follow-up (months)	Functional outcome	Complications and their number#
V.A. Karatosun et al. [32]	7	Supracondylar osteotomy + gradual correction	66.7	Excellent outcome in all 7 cases (Bellemore score)	Major: Nil Minor: 02
P.P. Koch, G.U. Exner. [38]	4	Medial opening wedge osteotomy + acute correction	24	Good outcome in all 4 patients. Mean valgus correction of 21.8° was achieved; One patient additional flexion modification was required	Minor: 02
A. Piskin et al. [10]	24	Medial/lateral open wedge osteotomy + gradual correction	18.3	Excellent outcome in 18 cases; good in 6 (Bellemore score)	Major: 03 Minor: 05
C. Ozkan et al. [35]	5	Medial opening wedge osteotomy + gradual correction	28	Excellent in all 5 cases (Bellemore score)	Minor: 01
R. Agrawal et al. [29]	32	Supracondylar osteotomy (angulation-translation) + gradual correction	48	Excellent in 25 cases (78.12 %), good in 2 (6.25 %) and poor in 5 (15.63 %) (Oppenheim score)	Major: 02 Minor: 04
Present study	12	Supracondylar osteotomy (angulation-translation) + acute correction	24	Excellent in 9 cases (75 %), good in 2 (17 %) and poor in 1 case (8 %) (Oppenheim score)	Major: 01 Minor: 02

Note: # — Major complications include: fracture, lateral prominence, nerve palsy, deep infection; minor complications include: superficial pin-tract infections, loss of motion

CONCLUSION

External fixation with the Ilizarov apparatus is a versatile means of correction of cubitus varus and valgus. It precisely achieves the desired carrying angle and cosmetic appearance of the elbow. Additionally, it facilitates residual adjustments in under/over-corrected scenarios. The stability is indisputable, despite there being only a small area of bony contact. No implant is left after frame removal. Early joint mobilization undeniably leads to an improved functional outcome.

Conflicts of Interest. None to declare.

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

- Rupp M, Schäfer C, Heiss C, Alt V. Pinning of supracondylar fractures in children - Strategies to avoid complications. *Injury*. 2019;50 Suppl 1:S2-S9. doi: 10.1016/j.injury.2019.03.042.
- Bahk MS, Srikumaran U, Ain MC, et al. Patterns of pediatric supracondylar humerus fractures. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(5):493-499. doi: 10.1097/BPO.0b013e31817bb860.
- Shah M, Agashe MV. Supracondylar Humerus Fractures: Classification Based Treatment Algorithms. *Indian J Orthop*. 2020;55(1):68-80. doi: 10.1007/s43465-020-00285-2.
- Dowd GS, Hopcroft PW. Varus deformity in supracondylar fractures of the humerus in children. *Injury*. 1979;10(4):297-303. doi: 10.1016/0020-1383(79)90047-0.
- Labelle H, Bunnell WP, Duhaime M, Poitras B. Cubitus varus deformity following supracondylar fractures of the humerus in children. *J Pediatr Orthop*. 1982;2(5):539-546. doi: 10.1097/01241398-198212000-00014.
- Kozin SH. Cubitus Valgus. In: Abzug JM, Herman MJ, Kozin S. (eds.) *Pediatric Elbow Fractures: A Clinical Guide to Management*. Berlin: Springer; 2017:217-224. doi: 10.1007/978-3-319-68004-0_16.
- Kim HT, Lee JS, Yoo CI. Management of cubitus varus and valgus. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(4):771-780. doi: 10.2106/JBJS.D.01870.
- Srivastava AK, Srivastava D, Gaur S. Lateral closed wedge osteotomy for cubitus varus deformity. *Indian J Orthop*. 2008;42(4):466-470. doi: 10.4103/0019-5413.43397.
- Kang HJ, Koh IH, Jeong YC, et al. Efficacy of combined osteotomy and ulnar nerve transposition for cubitus valgus with ulnar nerve palsy in adults. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(10):3244-3250. doi: 10.1007/s11999-013-3057-9.
- Piskin A, Tomak Y, Sen C, Tomak L. The management of cubitus varus and valgus using the Ilizarov method. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(12):1615-1619. doi: 10.1302/0301-620X.89B12.19361.
- Yamamoto I, Ishii S, Usui M, et al. Cubitus varus deformity following supracondylar fracture of the humerus. A method for measuring rotational deformity. *Clin Orthop Relat Res*. 1985;(201):179-185.
- Dhillon MS, Gopinathan NR, Kumar V. Misconceptions about the three point bony relationship of the elbow. *Indian J Orthop*. 2014;48(5):453-457. doi: 10.4103/0019-5413.139835.
- El-Adl W. The equal limbs lateral closing wedge osteotomy for correction of cubitus varus in children. *Acta Orthop Belg*. 2007;73(5):580-587.
- Kaul R, Akhoun N. Use of the Bone Ninja Mobile Application as a Pre-operative Assessment and Simulation Tool in Patients Undergoing High Tibial Osteotomy. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;57(1):89-95. doi: 10.1055/s-0040-1716761.
- Frierson M, Ibrahim K, Boles S, Boté H, Ganey T. Distraction osteogenesis. A comparison of corticotomy techniques. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(301):19-24.

16. Paley D, Herzenberg JE, Tetsworth K, et al. Deformity planning for frontal and sagittal plane corrective osteotomies. *Orthop Clin North Am.* 1994;25(3):425-465.
17. Oppenheim WL, Clader TJ, Smith C, Bayer M. Supracondylar humeral osteotomy for traumatic childhood cubitus varus deformity. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;(188):34-39.
18. French PR. Varus deformity of the elbow following supracondylar fractures of the humerus in children. *Lancet.* 1959;2(7100):439-441. doi: 10.1016/s0140-6736(59)90422-2.
19. King D, Secor C. Bow elbow (cubitus varus). *J Bone Joint Surg Am.* 1951;33-A(3):572-576.
20. Bellemore MC, Barrett IR, Middleton RW, et al. Supracondylar osteotomy of the humerus for correction of cubitus varus. *J Bone Joint Surg Br.* 1984;66(4):566-572. doi: 10.1302/0301-620X.66B4.6746695.
21. Amspacher JC, Messenbaugh JF Jr. Supracondylar osteotomy of the humerus for correction of rotational and angular deformities of the elbow. *South Med J.* 1964;57:846-850. doi: 10.1097/00007611-196407000-00022.
22. Kanaujia RR, Ikuta Y, Muneshige H, et al. Dome osteotomy for cubitus varus in children. *Acta Orthop Scand.* 1988;59(3):314-317. doi: 10.3109/17453678809149371.
23. DeRosa GP, Graziano GP. A new osteotomy for cubitus varus. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(236):160-165.
24. Laupattarakasem W, Mahaisavariya B, Kowsuwon W, Saengnipanthkul S. Pentalateral osteotomy for cubitus varus. Clinical experiences of a new technique. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(4):667-670. doi: 10.1302/0301-620X.71B4.2768319.
25. Uchida Y, Ogata K, Sugiooka Y. A new three-dimensional osteotomy for cubitus varus deformity after supracondylar fracture of the humerus in children. *J Pediatr Orthop.* 1991;11(3):327-331.
26. Eamsobhana P, Kaewpornasawan K. Double dome osteotomy for the treatment of cubitus varus in children. *Int Orthop.* 2013;37(4):641-846. doi: 10.1007/s00264-013-1815-7.
27. Greenhill DA, Kozin SH, Kwon M, Herman MJ. Oblique Lateral Closing-Wedge Osteotomy for Cubitus Varus in Skeletally Immature Patients. *JBJS Essent Surg Tech.* 2019;9(4):e40.1-8. doi: 10.2106/JBJS.ST.18.00107.
28. Vashisht S, Sudesh P, Gopinathan NR, et al. Results of the modified reverse step-cut osteotomy in paediatric cubitus varus. *Int Orthop.* 2020;44(7):1417-1426. doi: 10.1007/s00264-020-04648-0.
29. Agrawal R, Agrawal RA, Kaul R, et al. Post-traumatic cubitus varus: long-term follow-up of corrective osteotomy using the Ilizarov method of compression distraction osteogenesis. *J Pediatr Orthop B.* 2022;31(1):31-42. doi: 10.1097/BPB.0000000000000845.
30. Hasler CC. Correction of malunion after pediatric supracondylar elbow fractures: closing wedge osteotomy and external fixation. *Eur J Trauma.* 2003; 29:309-315. doi: 10.1007/s00068-003-1325-1.
31. Slongo T. Treatment of posttraumatic cubitus varus in children and adolescents. Supracondylar humeral osteotomy using radial external fixation. *Oper Orthop Traumatol.* 2015;27(3):194-209. (In German.) doi: 10.1007/s00064-015-0403-y.
32. Karatosun V, Alekberov C, Alici E, et al. Treatment of cubitus varus using the Ilizarov technique of distraction osteogenesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(7):1030-1033. doi: 10.1302/0301-620X.82B7.10669.
33. Wong HK, Lee EH, Balasubramaniam P. The lateral condylar prominence. A complication of supracondylar osteotomy for cubitus varus. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72(5):859-761. doi: 10.1302/0301-620X.72B5.2211772.
34. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(238):249-281.
35. Özkan C, Deveci MA, Tekin M, et al. Treatment of post-traumatic elbow deformities in children with the Ilizarov distraction osteogenesis technique. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017;51(1):29-33. doi: 10.1016/j.aott.2016.08.019.
36. Paley D. Frontal Plane Mechanical and Anatomic Axis planning. In: Paley D. *Principles of Deformity Correction.* First ed. Berlin: Springer-Verlag; 2002:61-97. doi: 10.1007/978-3-642-59373-4_4.
37. Paley D. Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;(250):81-104.
38. Koch PP, Exner GU. Supracondylar medial open wedge osteotomy with external fixation for cubitus varus deformity. *Pediatr Orthop B.* 2003;12(2):116-122. doi: 10.1097/01.bpb.0000049571.52224.c8.

The article was submitted 05.03.2025; approved after reviewing 17.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Статья поступила 05.03.2025; одобрена после рецензирования 17.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

Information about the authors:

Dr Rajiv Kaul — MS (Orth), DNB (Orth), Associate Professor (Orthopaedics), MRCPS (Glasgow), Diploma SICOT, drrajivkaul@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6870-9206>;

Dr Manish Prasad — DNB (Orth), Professor (Orthopaedics), monu60@gmail.com;

Dr Neha Akhoun — MD (Pharma), MD (Pharmacology), Resident, MD (Dermatology and Venereology), nehakahoon@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2377-1222>.

Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-279-286>



Ilizarov ring fixator for ankle fusion: a gold standard in managing complex ankle pathologies

M. Dhawan¹, B. Nandan¹, R.K. Guhan^{1✉}, S. Dwivedi¹, M. Prasad²

¹ Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India

² Armed Forces Medical College, New Delhi, India

Corresponding author: Rayappan Kumaresan Guhan, drguhan1402@gmail.com

Abstract

Introduction Ankle arthrodesis is a surgical procedure for end-stage arthritis and complex ankle pathologies, offering a limb-salvaging alternative to amputation. This study aims to present clinical experience with the Ilizarov apparatus in achieving stable, painless ankle fusion in patients with varied complex ankle pathologies.

Materials and Methods A retrospective study was conducted involving 27 patients who underwent ankle arthrodesis using the Ilizarov fixator between 2014 and 2024. Clinical and radiological evaluations were performed using the ASAMI scoring system. Surgical techniques, patient demographics, and outcomes were analyzed.

Results All 27 patients achieved successful bone union. ASAMI Bone results were rated excellent in 23 and good in 4. Functional outcomes were rated as good in 22 patients and fair in 5. Pin tract infections were effectively managed with antibiotics. The Ilizarov technique demonstrated superior results in achieving stable, pain-free ankles, even in cases with severe osteomyelitis and destroyed ankles with deformities.

Discussion The Ilizarov apparatus provides a minimally invasive, versatile approach for complex ankle pathologies, enabling dynamic axial compression, early weight-bearing, and deformity correction. Despite limitations such as high costs and skill requirements, its success rate surpasses that of internal fixation techniques.

Conclusion The Ilizarov apparatus is the gold standard for ankle arthrodesis, offering stable fusion and addressing comorbidities such as osteomyelitis and limb length discrepancy, with high patient satisfaction and functional recovery.

Keywords: Ankle arthrodesis, Ilizarov apparatus, bone union, limb salvage, complex ankle pathology

For citation: Dhawan M, Nandan B, Guhan RK, Dwivedi S, Prasad M. Ilizarov ring fixator for ankle fusion: a gold standard in managing complex ankle pathologies. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):279-286. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-279-286.

Научная статья

УДК 616.728.48-007.248-089.881-001.5-089.227.84

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-279-286>



Кольцевой фиксатор Илизарова для артродеза голеностопного сустава: золотой стандарт в лечении пациентов со сложными патологиями голеностопного сустава

M. Dhawan¹, B. Nandan¹, R.K. Guhan^{1✉}, S. Dwivedi¹, M. Prasad²

¹ Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India

² Armed Forces Medical College, New Delhi, India

Автор, ответственный за переписку: Rayappan Kumaresan Guhan, drguhan1402@gmail.com

Аннотация

Введение. Артродез голеностопного сустава, хирургическое вмешательство при последней стадии артроза и сложных патологиях голеностопного сустава, является альтернативой ампутации, сохраняя конечность.

Цель работы представление клинического опыта использования аппарата Илизарова для достижения стабильного, безболезненного сращения голеностопного сустава у пациентов с различными сложными патологиями голеностопного сустава.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с участием 27 пациентов, которым выполнен артродез голеностопного сустава с использованием аппарата Илизарова в период с 2014 по 2024 гг. Клиническую и рентгенологическую оценку проводили по балльной системе ASAMI. Проанализированы хирургические методы, демографические данные пациентов и результаты.

Результаты. У всех 27 пациентов произошло успешное сращение костей. Результаты ASAMI по костному сращению оценены как отличные у 23 пациентов и хорошие у 4. Функциональные результаты оценены как хорошие у 22 пациентов и удовлетворительные у 5. При спицевом инфицировании успешно применяли антибиотики. Метод Илизарова продемонстрировал превосходные результаты в достижении стабильности и безболезненности голеностопных суставов даже в случаях тяжелого остеомиелита и разрушениях с деформациями.

Обсуждение. Аппарат Илизарова обеспечивает минимально инвазивный, универсальный подход к сложным патологиям голеностопного сустава, позволяя осуществлять динамическую осевую компрессию, раннюю нагрузку и коррекцию деформации. Несмотря на такие ограничения, как высокая стоимость и требования к квалификации хирурга, процент успешных операций превосходит результаты использования методов внутренней фиксации.

Заключение. Аппарат Илизарова является золотым стандартом для артродеза голеностопного сустава, обеспечивая стабильное сращение и устраняя сопутствующие заболевания, такие как остеомиелит и разная длина конечностей, имеет высокую степень удовлетворенности пациентов и функционального восстановления.

Ключевые слова: артродез голеностопного сустава, аппарат Илизарова, сращение костей, сохранение конечности, сложная патология голеностопного сустава

Для цитирования: Dhawan M., Nandan B., Guhan R.K., Dwivedi S., Prasad M. Кольцевой фиксатор Илизарова для артродеза голеностопного сустава: золотой стандарт в лечении пациентов со сложными патологиями голеностопного сустава. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):279-286. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-279-286.

INTRODUCTION

Ankle arthrodesis refers to complete fusion of the tibio-talar joint and is recommended for conditions such as secondary painful osteoarthritis, neuromotor disorders, post-septic sequelae, avascular necrosis (AVN) of the talus, Charcot neuroarthropathy, and as a salvage procedure to preserve limb functionality [1]. In patients suffering from end-stage arthritis, where amputation is considered the only option due to complexity of local pathology, ankle arthrodesis serves as the ultimate alternative for limb salvage [2].

Various techniques have been developed over time to achieve ankle fusion, including cross screws at the tibio-talar joint, ankle arthrodesis nail, and external fixators. However, no consensus has been reached regarding the most effective method for achieving good interfragmentary compression under functional weight-bearing conditions, along with sufficient foot functionality [3–7]. Unfortunately, many of the currently used methods are associated with significant complications, including deformities, non-consolidated fractures, and septic arthritis, which may further lead to severe secondary osteoarthritis [8].

In cases where bone quality is good, soft tissue coverage is adequate, and there is no associated shortening, the use of internal plate osteosynthesis for ankle joint fusion can yield good results. However, this technique is linked to a higher risk of chronic osteomyelitis (in some instances tuberculosis osteomyelitis), bone defects, neurological deficits, and soft tissue compromise. Under such circumstances, the Ilizarov apparatus provides a more effective solution for orthopedic surgeons [9, 10].

Compared to the Ilizarov technique, internal fixation methods are less complex and involve a simpler approach. However, the risk of complications such as skin necrosis, severe infections, septic arthritis, lack of fusion, and the necessity for revision arthrodesis remains significant [2, 3, 9].

The Ilizarov apparatus offers a unique advantage by enabling dynamic axial compression and providing 360-degree rigidity. Its minimally invasive approach ensures reliability with significant benefits including immediate weight-bearing and early mobilization of adjacent joints. Moreover, it serves as a definitive fixation technique in a single stage [11]. Beyond compression, the apparatus also enables distraction, allowing for effective correction of bone axis deformities.

Despite its numerous advantages, the Ilizarov apparatus has certain notable limitations including the complexity of the fixator assemblies, the skill required for its application along with temporary patient discomfort with the fixator [1, 2, 9–11].

Patients with severe osteoarthritis of the ankle often endure excruciating pain during routine daily activities. The accompanying functional loss and pain are often the driving factors leading these patients to seek surgical intervention. The success of ankle arthrodesis is highly dependent on patient compliance to postoperative protocols [8, 9, 12]. The most effective treatment outcomes are marked by reduced pain and improved functional capabilities [5, 8, 9, 12, 13].

Aim of the study is to present our clinical experience and the versatility of the Ilizarov apparatus in achieving stable, immobile, and painless ankle fusion in patients with a wide spectrum of ankle joint pathologies.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at a reputed teaching institution and tertiary care hospital in New Delhi, India. It received approval from the institutional ethics committee. The analysis was based on a retrospective review of 27 patients who underwent ankle arthrodesis using the Ilizarov apparatus between 2014 and 2024, spanning a decade.

The study included all patients who underwent ankle fusion with the Ilizarov fixator. Various parameters such as gender, age, time of injury, fracture type, history of prior surgeries, indications for the procedure, and duration of fixation with the frame on were evaluated. Bone and functional outcomes were evaluated using the ASAMI scoring system [14].

Preoperative radiological assessments were performed based on individual case requirements. Full-length X-rays of the ankle and leg were taken in all patients, while MRI and CT scans were obtained for cases involving osteomyelitis or suspected nonunion to aid in diagnosis.

Medical comorbidities were documented, and any modifiable risk factors were addressed and optimized prior to surgery.

All surgical procedures were carried out by a senior orthopedic surgeon experienced in complex trauma management and an expert in the Ilizarov method.

Surgical technique

All surgeries were performed under general/spinal/epidural anesthesia depending upon the medical condition of the patient, with the patient positioned in supine position with ipsilateral sandbag elevation. Prophylactic intravenous antibiotics were administered at the time of the skin incision in accordance with standard guidelines. The ankle joint was approached laterally, medially, or anteriorly depending on the pathology, with the lateral transfibular (malleolar) approach being the most commonly used due to its advantage of providing wide access to the ankle region.

For the medial approach, a 7-cm skin incision was made starting at the tip of the medial malleolus and curving anteriorly over the distal tibia. The saphenous nerve and vein were carefully protected, and the medial malleolus was osteotomized to access the ankle joint. For the anterior approach, a 10-cm incision was centered midline between both malleoli. Superficial dissection was performed, preserving the superficial peroneal nerve. The extensor digitorum longus and extensor hallucis longus were identified, and a plane was developed between them. Deeper dissection revealed the anterior tibial artery and deep peroneal nerve, which were retracted safely, allowing anterior access to the ankle joint.

In the lateral transfibular approach, a 10-cm incision was made along the subcutaneous border of the distal fibula, with a transverse fibular osteotomy performed 8 cm proximal to the tip of the lateral malleolus. The tibio-talar joint was opened, and the distal tibial articular surface was denuded at the subchondral level, followed by preparation of the talar dome. In cases of infection, thorough debridement of the soft tissue and bone was performed, and culture swabs were taken for postoperative management.

Once fresh metaphyseal bone with the characteristic “paprika sign” was exposed, the tibia and talus were aligned under fluoroscopic guidance and fixed with a tibio-calcaneal 3-mm K-wire. Infected cases underwent meticulous debridement of necrotic tissue before fixation. The Ilizarov frame included proximal tibial rings (R1, R2) and a foot frame with 5/8 rings for the hindfoot and forefoot, if required. The hindfoot ring (R3) was secured with olive wires and half-pins to the calcaneus and connected to the tibial rings (R2) with threaded rods for controlled compression. In some cases, wires were used to secure talus considering having good bone stock in order to get good interfragmentary compression and to put less stress on subtalar joints. Intraoperatively, 1-cm compression was applied between R3 and R2, with corticotomy and distraction performed between R1 and R2 for lengthening when necessary. No primary bone grafting was performed in any of the cases, which is an important observation in this context.

Postoperatively, patients were instructed to perform weight-bearing with walker support after removal of tibio-calcaneal wire at 6 weeks postoperatively. Emphasis was placed on rigorous pin-site care at least twice daily. Follow-ups were conducted thrice monthly initially and transitioned to monthly visits after three months. Radiological evaluations monitored callus formation, alignment, and infection, while clinical assessments focused on skin and pin-tract condition and neurovascular status. Solid union was defined by continuous cortical and trabecular lines on radiographs at the tibiotalar joint, followed by one month of dynamization and CT confirmation before frame removal. Patients used protective bracing for up to six weeks upon frame removal, with the ultimate goal of achieving a pain-free, stable, plantigrade foot and restored gait.

RESULTS

This retrospective study included 27 patients who underwent ankle arthrodesis using the Ilizarov frame, comprising 8 females (29.63 %) and 19 males (70.37 %). The patient's age ranged from 20 to 78 years, with an average of 40 years [SD: 15.48; Median (IQR) is 35 (20–56)]. Among the cases, 12 patients (44.4 %) presented with active osteomyelitis. The Ilizarov frame was used for an average duration of 33 weeks [SD: 13.9; Median (IQR) is 27 (21–43)], earliest frame removal being 19 weeks and longest being 70 weeks. The causes of ankle joint destruction in the study covered a broad spectrum, including post-traumatic cases in 16 patients (59.26 %), post-polio residual deformity in 3 patients (11.11 %), Charcot arthropathy in 6 patients (22.22 %), and cases involving a destroyed or resorbed talus in 2 patients (7.41 %). Adjacent joint arthritis was noted in 6 patients, representing 22.2 % of the sample. All patients exhibited a limb length discrepancy of less than 1.5 cm, which was effectively addressed using appropriately sized shoe lifts.

The study achieved a 100 % bone union rate across all cases. Patients reported significant comfort with the procedure and were able to ambulate independently, pain-free, and without support after frame removal.

The ASAMI scoring system (Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov) was utilized to evaluate bone and functional outcomes. Regarding bone results, 23 patients (85.19 %) demonstrated excellent results, while 4 patients (14.81 %) achieved a good outcome (Table 1). Functional scores revealed that 22 patients (81.48 %) had good results, and 5 patients (18.52 %) had fair results (Table 2). Since functional scoring incorporates ankle dorsiflexion, a “good” functional outcome represents the highest achievable score.

In all 27 patients, no primary bone grafting was performed, highlighting that the Ilizarov method is a definitive and less demanding technique for ankle fusion.

A few patients developed pin-tract infection during the treatment period, which was successfully managed with oral and local antibiotics.

Table 1

ASAMI Bone result

Scores	Frequency	Percentage
Excellent	23	85.19 %
Good	4	14.81 %
Total	27	100 %

Abbreviations: ASAMI — Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov; There were no entries in the Fair and Poor scores.

Table 2

ASAMI Functional result

Scores	Frequency	Percentage
Good	22	81.48 %
Fair	5	18.52 %
Total	27	100 %

Abbreviations: ASAMI — Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov; There were no entries in the Excellent and Poor scores.

Cases

Among 27 patients, a 38-year-old male presented with swelling and dull pain in his left ankle. Clinical and radiological assessments confirmed a diagnosis of Charcot arthropathy. The patient had previously undergone multiple unsuccessful corrective fusion surgeries. Following 44 weeks of treatment, a stable and infection-free tibio-calcaneal fusion was achieved. The ASAMI bone results were excellent, and the functional results were good. However, the patient developed a leg length discrepancy (LLD) of approximately 1.5 cm, which was successfully corrected with a customized shoe lift (Fig. 1, 2, 3).



Fig. 1. Pre-op clinical pictures of left ankle with severe septic arthritis (sequelae of Charcot arthropathy): a — lateral view; b — medial view; c — frontal view

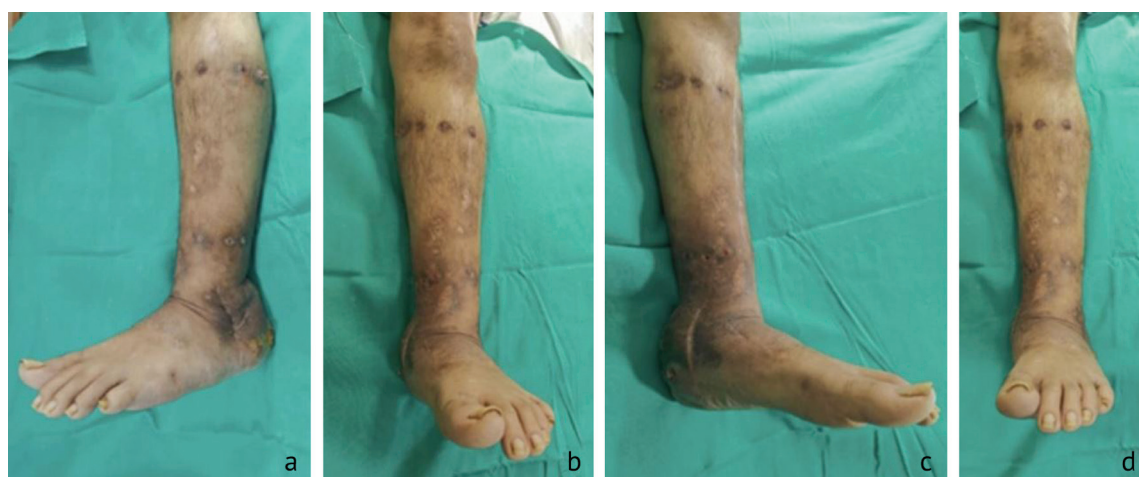


Fig. 2. Clinical picture of stable infection-free painless fused left ankle after frame removal: a — lateral view; b — anteromedial view; c — medial view; d — frontal view

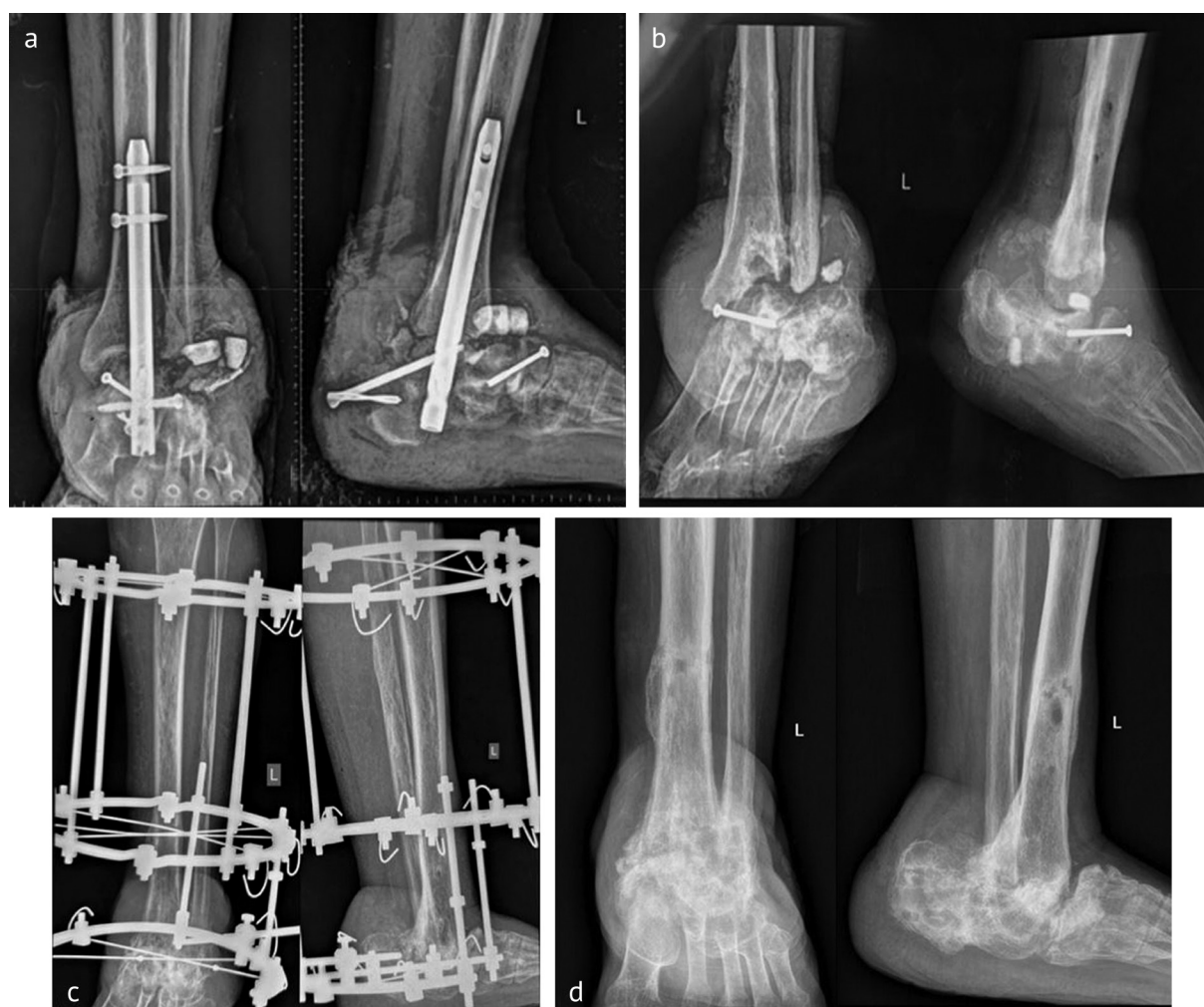


Fig. 3. Series of left ankle X-Rays during the course of treatment: a — 3-month pre-op X-ray with broken calcaneal nail; b — pre-op X-ray at time of surgery; c — at the time of frame removal; d — 6-month follow-up

DISCUSSION

Ankle arthrodesis is a definitive salvage procedure for addressing severely damaged ankle joints. As it represents patient's final opportunity to achieve a stable and pain-free ankle, careful consideration is essential when selecting an implant for the procedure [15, 16].

The introduction of external fixators for ankle fusion by Charnley marked a significant advancement [1]. Although these devices achieved favorable fusion rates, monoplanar fixators lacked rotational stability. To address this, triangular frames enabling multiplanar compression were developed [17, 18]. Despite these advancements, challenges such as persistent instability at the fusion site remain, particularly in cases with substantial bone loss [7, 12, 19].

For patients with infections, ankle fusion provides absolute stability, thereby minimizing the risk of recurrence [13, 20].

The Ilizarov ring fixator is widely regarded as the most effective system for addressing complex ankle pathologies, outperforming all other fusion techniques [19, 21–26]. Its advantages include dynamic axial fixation, which preserves bone contact without the need for additional grafting. It also offers superior stability against bending, shear, and torsional forces, enabling early weight-bearing and reducing pin-tract infections. Its modular design allows circumferential mechanical control, facilitating postoperative adjustments that are impossible with conventional implants like screws, plates, or nails. Additionally, transfixation wires placed percutaneously provide reliable fixation even in cases with compromised bone and soft-tissue conditions.

Moreover, the Ilizarov method allows ankle arthrodesis to be performed as a single-stage procedure, even in the presence of active infection. Gradual compression at the fusion site promotes biological union, with or without proximal osteotomy and callus distraction. The device also ensures limb length equalization when required [16, 26].

Renowned for its versatility, the Ilizarov device is considered the gold standard for successful ankle arthrodesis. Unlike internal fixation methods, it minimizes damage to soft tissues, vascular structures, and the periosteum, making it suitable for managing complex conditions such as diabetes mellitus, peripheral neuropathy (Charcot), severe osteomyelitis, and peripheral vascular compromise. The Ilizarov system is often the last resort for patients at risk of amputation [16, 27–29].

Among the surgical approaches, the transfibular approach is frequently preferred because it provides access to both the tibiotalar and subtalar joints through a single incision [17, 29]. The choice of approach, however, depends on factors such as deformity type, fixation technique, soft-tissue condition, and surgeon experience [17, 18, 30]. Occasionally, the medial malleolus or anterior approach may be employed depending on case-specific requirements [18]. Thus, T. Onodera et al. demonstrated that transfibular ankle arthrodesis using the Ilizarov fixator combined with fibular onlay grafting achieved complete bone union [11]. In contrast, our cases achieved 100 % union without primary bone grafting.

The ASAMI scoring system is used in this study because it provides a standardized, objective, and comprehensive method to evaluate the success of surgical procedure. It allows for a quantitative and qualitative assessment of both bone healing (union, deformity, infection, and limb length) and functional outcomes (pain, mobility, return to daily activities), ensuring a holistic evaluation of patient recovery. Additionally, its widespread use in orthopedic and trauma research enables comparability with existing literature, facilitating evidence-based conclusions and treatment refinements [14].

Consistent with existing literature, our study also demonstrated a 100 % bone union rate using the Ilizarov apparatus for managing complex ankle pathologies. J. Li et al. concluded that the Ilizarov technique outperforms internal fixation in achieving stable and effective fusion in end-stage ankle arthritis [15].

Similarly, P. Morasiewicz et al. conducted a radiological comparison and found that the Ilizarov method provided superior outcomes compared to internal fixation. They also reported a higher rate of adjacent joint arthritis with internal fixation, whereas in our study, this was observed in 22.22 % (6 patients), lower than their reported 48 % [4].

C. Reinke et al. emphasized the reliability of the Ilizarov method for ankle fusion in patients with compromised conditions, highlighting its effectiveness in tibio-calcaneal fusion for severely damaged Charcot arthropathy cases [5]. A case of a tibio-calcaneal fusion for severely destroyed septic arthritis (Charcot arthropathy) is presented in a series of images (Fig. 1, 2, 3). Likewise, our study utilized this technique to achieve stable and functional feet in similar cases.

K.A. El-Gafary et al. demonstrated successful outcomes with the Ilizarov fixator in severe joint destruction due to Charcot arthropathy [6]. Similarly, we achieved stable, pain-free ankles in six patients with severe joint damage from Charcot arthropathy. In four patients, simultaneous tibial lengthening and ankle arthrodesis addressed limb length discrepancy (LLD). R. Sakurakichi et al. similarly reported successful outcomes using this approach [10]. Among our 27 cases, three patients (11.11 %) with post-polio residual paralysis and equinus deformity were successfully managed with this technique. A. Kirienko et al. reported comparable success in their study involving 27 patients [9]. The most common complication encountered in our cases was pin-tract infection, which was managed effectively with oral antibiotics and, in some cases, local antibiotic injections.

Based on our findings and a review of the literature, the Ilizarov apparatus proves to be an indispensable tool for orthopedic surgeons, providing a comprehensive solution for complex cases in a single definitive procedure.

The primary limitations of this study were the absence of preoperative scoring, a single-centre retrospective study and a small sample size due to irregular follow-ups after frame removal, largely because of patient socio-economic challenges. Conducting a larger, randomized study is necessary to relate the results more effectively to the target population.

For most patients undergoing ankle fusion, their frequent visits to doctors can be frustrating. This frustration can be mitigated through effective encouragement and early weight-bearing mobilization-benefits that are difficult to achieve with internal fixation techniques.

CONCLUSION

The Ilizarov apparatus should be regarded as the gold standard for ankle fusion in cases of complex pathology. Compared to other techniques, it offers superior axial compression for enhanced union and effectively addresses concurrent challenges such as limb length discrepancy, Charcot arthropathy, osteomyelitis, deformities (post-polio), osteoporosis, and failed ankle fusions after multiple prior surgeries. It provides a stable, pain-free ankle, enabling improved mobility.

REFERENCES

- Charnley J. Compression arthrodesis of the ankle and shoulder. *J Bone Joint Surg Br.* 1951;33B(2):180-191.
- Rabinovich RV, Haleem AM, Rozbruch SR. Complex ankle arthrodesis: Review of the literature. *World J Orthop.* 2015;6(8):602-613. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.602.
- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop Relat Res.* 1989 Jan;(238):249-281.
- Morasiewicz P, Dejne M, Urbański W, et al. Radiological evaluation of ankle arthrodesis with Ilizarov fixation compared to internal fixation. *Injury.* 2017;48(7):1678-1683. doi:10.1016/j.injury.2017.04.013.
- Reinke C, Lotzien S, Yilmaz E, et al. Tibiocalcaneal arthrodesis using the Ilizarov fixator in compromised hosts: an analysis of 19 patients. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142(7):1359-1366. doi: 10.1007/s00402-021-03751-0.
- El-Gafary KA, Mostafa KM, Al-Adly WY. The management of Charcot joint disease affecting the ankle and foot by arthrodesis controlled by an Ilizarov frame: early results. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Oct;91(10):1322-5. doi: 10.1302/0301-620X.91B10.22431.
- Pereira VF, Masuda VY, Boatto H, Pereira Junior HC, Fernandes Junior JCF, Mansur NSB. Ankle arthrodesis via a transfibular approach and circular external fixation. *Sci J Foot Ankle [Internet].* 2019;13(2):104-411. doi: 10.30795/scijfootankle.2019.v13.893.
- Pierrynowski MR, Smith SB, Mlynarczyk JH. Proficiency of foot care specialists to place the rearfoot at subtalar neutral. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1996;86(5):217-23. doi: 10.7547/87507315-86-5-217.
- Kirienko A, Peccati A, Abdellatif I, et al. Correction of poliomyelitis foot deformities with Ilizarov method. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2011;6(3):107-120. doi: 10.1007/s11751-011-0111-6.
- Sakurakichi K, Tsuchiya H, Uehara K, et al. Ankle arthrodesis combined with tibial lengthening using the Ilizarov apparatus. *J Orthop Sci.* 2003;8(1):20-25. doi: 10.1007/s007760300003.
- Onodera T, Majima T, Kasahara Y, et al. Outcome of transfibular ankle arthrodesis with Ilizarov apparatus. *Foot Ankle Int.* 2012;33(11):964-968. doi: 10.3113/FAI.2012.0964.
- Ahmed ASA. Ankle fusion by Ilizarov external fixator. *Egypt Orthop J.* 2019;54(2):146-153. doi:10.4103/eoj.eoj.42.19.
- Salem KH, Kinzl L, Schmeltz A. Ankle arthrodesis using Ilizarov ring fixators: a review of 22 cases. *Foot Ankle Int.* 2006;27(10):764-770. doi: 10.1177/107110070602701002.
- Paley D, Catagni MA, Argnani F, Villa A, Benedetti GB, Cattaneo R. Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(241):146-165.
- Li J, Li B, Zhang Z, et al. Ilizarov external fixation versus plate internal fixation in the treatment of end-stage ankle arthritis: decision analysis of clinical parameters. *Sci Rep.* 2017;7(1):16155. doi: 10.1038/s41598-017-16473-4.
- Sakurakichi K, Tsuchiya H, Uehara K, et al. The relationship between distraction length and treatment indices during distraction osteogenesis. *J Orthop Sci.* 2002;7(3):298-303. doi: 10.1007/s007760200051.
- Suo H, Fu L, Liang H, et al. End-stage Ankle Arthritis Treated by Ankle Arthrodesis with Screw Fixation Through the Transfibular Approach: A Retrospective Analysis. *Orthop Surg.* 2020;12(4):1108-1119. doi: 10.1111/os.12707.
- Yasui Y, Hannon CP, Seow D, Kennedy JG. Ankle arthrodesis: A systematic approach and review of the literature. *World J Orthop.* 2016;7(11):700-708. doi: 10.5312/wjo.v7.i11.700.
- El-Alfy B. Arthrodesis of the ankle joint by Ilizarov external fixator in patients with infection or poor bone stock. *Foot Ankle Surg.* 2010;16(2):96-100. doi: 10.1016/j.fas.2009.06.004.
- Fragomen AT, Borst E, Schachter L, et al. Complex ankle arthrodesis using the Ilizarov method yields high rate of fusion. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2864-2873. doi: 10.1007/s11999-012-2470-9.
- Li J, Li B, Zhang Z, et al. Ilizarov external fixation versus plate internal fixation in the treatment of end-stage ankle arthritis: decision analysis of clinical parameters. *Sci Rep.* 2017;7(1):16155. doi: 10.1038/s41598-017-16473-4.
- Rozis M, Benetos I, Afrati SR, et al. Results and Outcomes of Combined Cross Screw and Ilizarov External Fixator Frame in Ankle Fusion. *J Foot Ankle Surg.* 2020;59(2):337-342. doi: 10.1053/j.jfas.2019.05.008.
- Gessmann J, Ozokuy L, Fehmer T, et al. Arthrodesis of the infected ankle joint: results with the Ilizarov external fixator. *Z Orthop Unfall.* 2011;149(2):212-218. (In German). doi: 10.1055/s-0030-1250360.
- Wheeler J, Sangeorzan A, Crass SM, et al. Locally generated bone slurry accelerated ankle arthrodesis. *Foot Ankle Int.* 2009;30(7):686-689. doi: 10.3113/FAI.2009.0686.
- Yanuka M, Krasin E, Goldwirth M, et al. Ankle arthrodesis using the Ilizarov apparatus: good results in 6 patients. *Acta Orthop Scand.* 2000;71(3):297-300. doi: 10.1080/000164700317411915.
- Tellisi N, Fragomen AT, Ilizarov S, Rozbruch SR. Limb salvage reconstruction of the ankle with fusion and simultaneous tibial lengthening using the Ilizarov/Taylor spatial frame. *HSS J.* 2008;4(1):32-42. doi: 10.1007/s11420-007-9073-0.
- Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011;9:66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66.
- Boc SF, Norem ND. Ankle arthrodesis. *Clin Podiatr Med Surg.* 2012;29(1):103-113. doi: 10.1016/j.cpm.2011.10.005.
- DeHeer PA, Catoire SM, Taulman J, Borer B. Ankle arthrodesis: a literature review. *Clin Podiatr Med Surg.* 2012;29(4):509-527. doi: 10.1016/j.cpm.2012.07.001.
- Rabinovich RV, Haleem AM, Rozbruch SR. Complex ankle arthrodesis: Review of the literature. *World J Orthop.* 2015;6(8):602-613. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.602.
- Colman AB, Pomeroy GC. Transfibular ankle arthrodesis with rigid internal fixation: an assessment of outcome. *Foot Ankle Int.* 2007;28(3):303-307. doi: 10.3113/FAI.2007.0303.

The article was submitted 30.01.2025; approved after reviewing 06.02.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Статья поступила 30.01.2025; одобрена после рецензирования 06.02.2025; принята к публикации 31.03.2025.

Information about the authors:

Dr. Manish Dhawan — Professor, Head of the Department, drmanishdhawan@gmail.com;
 Dr. Brajesh Nandan — Senior consultant, brajesh.nandan@yahoo.com;
 Dr. Rayappan Kumaresan Guhan — Research Fellow, drguhan1402@gmail.com;
 Dr. Sahil Dwivedi — Post-graduate student, shl.dwivedi@gmail.com;
 Dr. Manish Prasad — Senior consultant, monu60@gmail.com.

Contribution of the Authors

Manish Dhawan: Development of the concept and design of the study.
 Brajesh Nandan: Research coordination interpretation and analysis of the data obtained.
 R K Guhan: Collecting and processing the material, conducting research, preparing the text.
 Sahil Dwivedi: Collection of material and data pertaining to the research.
 Manish Prasad: Analysis, interpretation and editing.

Научная статья

УДК [616.718.5/.6-007.24-089.227.84:004.9]-089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-287-296>

Сравнительный анализ коррекции многовершинных деформаций костей голени при помощи различных методик использования ортопедических гексаподов

Е.С. Головёнкин✉, Л.Н. Соломин

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

Автор, ответственный за переписку: Евгений Сергеевич Головёнкин, golovenkin_1996@mail.ru

Аннотация

Введение. Методика коррекции многовершинных деформаций с использованием нескольких ортопедических гексаподов может быть принята как стандартная. При этом требуется выполнение нескольких расчётов в компьютерной программе и изменения длин 12–18 страт. «Пружинная» техника была разработана с целью устранения этих недостатков.

Цель работы — сравнить результаты лечения пациентов, которым коррекцию многовершинных деформаций костей голени выполняли при помощи стандартной и «пружинной» техник.

Материалы и методы. Использовали данные пациентов Гр.-1 (стандартная техника) и Гр.-2 («пружинная» техника), каждая из которых включала 17 пациентов (18 сегментов). Сравнивали точность коррекции, длительность периодов коррекции и фиксации. У пациентов, нуждавшихся в удлинении, дополнительно выполняли сравнение индексов фиксации и остеосинтеза. Качество жизни и функцию сегмента оценивали при помощи опросника LEFS.

Результаты. При сравнении каждого из исследуемых параметров статистически значимой разницы между группами не выявлено. При сравнении показателей LEFS до установки аппарата внешней фиксации (АВФ) и через 2–3 мес. после его демонтажа статистически значимая разница имела у пациентов внутри как первой, так и второй групп.

Обсуждение. Точность коррекции в каждой из групп составила 94,4 %, что, наряду с отсутствием значимого различия в длительности лечения и данных опросника LEFS, говорит о равной клинической эффективности методик. При анализе данных опросника отмечено, что лечение с использованием различных модификаций кольцевых АВФ одинаково дискомфортно для пациентов. При этом необходимость только одного расчета в компьютерной программе вместо двух-трех, возможность менять длины шести страт вместо 12–18, а также более простой монтаж и менее громоздкая компоновка аппарата при наличии малого (менее 10–12 см) расстояния между опорами являются преимуществами «пружинной» техники.

Заключение. На основе анализа используемых для оценки критериев выявлено, что «пружинная» техника при коррекции многовершинных деформаций костей голени также эффективна, как и стандартная. Преимущества «пружинной» техники связаны с большим удобством ее использования как для врача, так и для пациента.

Ключевые слова: многовершинные деформации, коррекция деформаций, постепенная коррекция, ортопедический гексапод, Орто-СУВ, «пружинная» техника, точность коррекции, функциональные результаты

Для цитирования: Головёнкин Е.С., Соломин Л.Н. Сравнительный анализ коррекции многовершинных деформаций костей голени при помощи различных методик использования ортопедических гексаподов. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):287-296. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-287-296.



Comparative analysis of the lower leg multiapical deformity correction by various methods of orthopedic hexapods usage

E.S. Golovenkin✉, L.N. Solomin

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

Corresponding author: Evgeniy S. Golovenkin, golovenkin_1996@mail.ru

Abstract

Introduction The technique of multiapical deformity correction with orthopaedic hexapods can be accepted as "standard." This requires several software calculations and lengths changes in the 12–18 struts. The "spring" technique was designed to address these disadvantages.

Purpose To analyze the treatment results of patients with lower leg multiapical deformities corrected by "standard" and "spring" techniques

Methods The data of patient group 1 (standard technique, $n = 17$) and patient group 2 (spring technique, $n = 17$), were used. Correction accuracy, duration of correction, and fixation periods were compared. In patients requiring lengthening, fixation and osteosynthesis indices were additionally analyzed. Quality of life and segment function were assessed using the LEFS questionnaire.

Results There was no statistically significant difference between the groups when comparing each of the parameters studied. When comparing LEFS parameters before external fixation (EF) and 2–3 months after frame removal, a statistically significant difference was observed in patients within each of the first and second groups.

Discussion The correction accuracy in each group was 94.4 %, which, along with the absence of a significant difference in the duration of treatment and data from the LEFS questionnaire, indicates equal clinical effectiveness of both methods. It was noted that treatment with various modifications of circular external fixators is equally uncomfortable for patients. At the same time, the need for only one calculation in a hexapod software instead of 2–3, the ability to change the length of 6 struts instead of 12–18, as well as simpler assembly and less cumbersome construct if there is small (less than 10–12 cm) distance between the rings are advantages of a "spring" technique.

Conclusion Based on the analysis of the criteria used for evaluation, it can be concluded that the "spring" technique for correcting lower leg multiapical deformities is as effective as the "standard" technique. The advantages of the "spring" technique are associated with the greater convenience of its use: both for the orthopedic surgeon and the patient.

Keywords: multiapical deformities, multi-planar deformities, multi-level deformities, lower leg deformities, deformity correction, gradual correction, orthopaedic hexapod, Ortho-SUV frame, «spring» technique, correction accuracy, functional results

For citation: Golovenkin ES, Solomin LN. Comparative analysis of the lower leg multiapical deformity correction by various methods of orthopedic hexapods usage. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):287-296. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-287-296.

ВВЕДЕНИЕ

Для коррекции деформаций, в том числе многовершинных, в последние десятилетия активно применяются ортопедические гексаподы. Их главным преимуществом является возможность одноэтапной коррекции всех компонентов деформации [1–5]. Методикой коррекции многовершинных деформаций, которая может быть принята как стандартная, является одновременное устранение деформации на уровнях всех вершин при помощи нескольких ортопедических гексаподов, то есть их количество равно числу вершин деформации [2, 6–12] (рис. 1, а). Планировать коррекцию при этом достаточно сложно, особенно если промежуточный фрагмент нелинеен, или на одном из уровней необходимо использовать второе правило остеотомий. В таком случае использование анатомической оси промежуточного фрагмента неприемлемо и для успешной реализации коррекции необходима так называемая назначенная ось (assigned axe). Кроме этого, ортопед должен выполнить несколько (по количеству гексаподов) изолированных расчётов в компьютерной программе, а при коррекции изменять длины 12 (при наличии двух вершин) или 18 (трехвершинные деформации) страт. Использование нескольких ортопедических гексаподов увеличивает вес конструкции, что снижает комфорт для пациентов во время лечения [13].

С целью устранения данных недостатков разработана и клинически апробирована «пружинная» техника [4]. Для её реализации необходим всего один ортопедический гексапод, что является более удобным как для врача, так и для пациента (рис. 1, б).

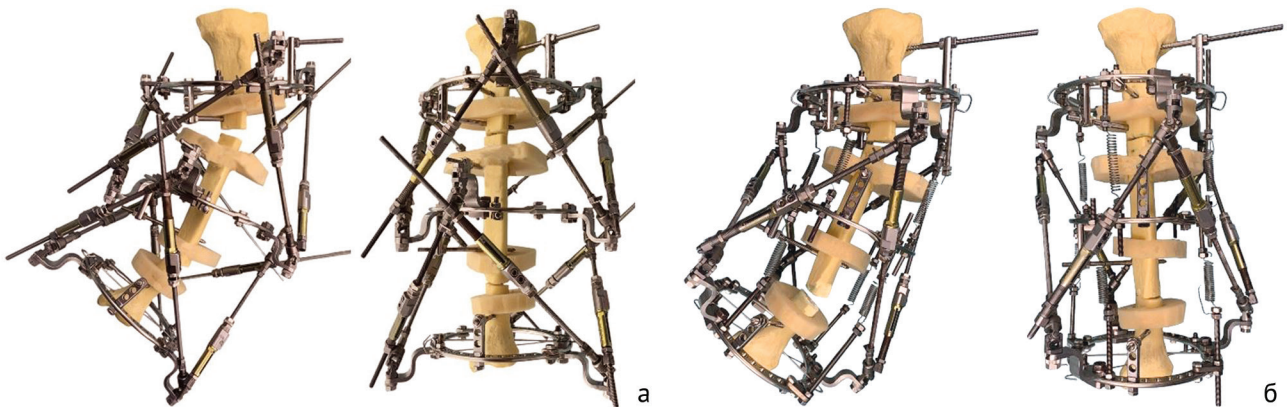


Рис. 1. Схемы постепенной коррекции (до и после) многовершинных деформаций костей голени при помощи ортопедических гексаподов: а — стандартная техника; б — «пружинная» техника

Однако до настоящего времени не известно, является ли «пружинная» техника такой же клинически эффективной, как и стандартная.

Цель работы — сравнить результаты лечения пациентов, которым коррекцию многовершинных деформаций костей голени выполняли при помощи стандартной и «пружинной» техник.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты, проходившие лечение в НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в период с 2012 по 2024 гг. Всего было выполнено 36 коррекций многовершинной деформации голени. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и последующую публикацию его результатов.

В контрольную группу (Гр.-1) вошло 17 пациентов (18 сегментов), для лечения которых использовали стандартную методику (4 ретроспективных случая, 14 проспективных). В исследуемую группу (Гр.-2) включено 17 больных (18 сегментов), коррекцию деформации которым выполняли с использованием «пружинной» техники (18 проспективных случаев). Обе группы были сопоставимы по исследуемым параметрам ($p > 0,05$) (табл. 1).

В обеих группах пациентам устанавливали аппарат внешней фиксации (АВФ) на основе трех опор (35 пациентам — при двух вершинах деформации) или четырех опор (одному пациенту — при трех вершинах). Остеотомии большеберцовых и малоберцовых костей выполняли через малоинвазивные доступы по де Бастиани. На 5–7 сут. послеоперационного периода начинали период дистракции в темпе 1 мм в день за 4 приёма. Дистракцию проводили с использованием двухплоскостных шарниров по Илизарову и продолжали вплоть до достижения межфрагментарных диастазов 4–6 мм на каждом из уровней остеотомий. Если пациентам требовалось удлинение сегмента ($n_1 = 7$; $n_2 = 5$), то дистракцию продолжали вплоть до достижения необходимой величины (Гр.-1: 12–28 мм; Гр.-2: 12–44 мм). По завершении дистракции выполняли перемонтаж АВФ с установкой нескольких ортопедических гексаподов (Гр.-1) или же одного ортопедического гексапода и пружин (Гр.-2).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Количество, Ме [Q25; Q75]			
	Гр.-1 (стандартная техника), n = 17		Гр.-2 («пружинная» техника), n = 17	
	абс.	%	абс.	%
Всего сегментов	18	100	18	100
Мужчины	9	50	8	44
Женщины	9	50	10	56
Врождённая этиология	9	50	11	61
Приобретённая этиология	9	50	7	39
Варусная деформация во фронтальной плоскости	5	28	11	61
Вальгусная деформация во фронтальной плоскости	12	67	7	39
Антекурвационная деформация в сагиттальной плоскости	12	67	13	72
Рекурвационная деформация в сагиттальной плоскости	2	11	2	11
Удлинение	7	39	5	28
Торсионный компонент	7	39	10	56
Число остеотомий = 2	18	100	17	94
Число остеотомий = 3	0	0	1	6
Возраст, лет	39,5 [25;48,6]		36 [26;45,5]	
Величина угловой деформации (фронтальная плоскость), °	25 [16,3;33,8]		20 [17,25;23,8]	
Величина угловой деформации (сагиттальная плоскость), °	18,5 [1;29,8]		10 [4;12,8]	
Величина удлинения, мм	0 [0;25]		0 [0;10,5]	
Величина торсионного компонента, °	0 [0;10]		8,5 [0;14,3]	

Для этого при реализации «пружинной» техники страты ортопедического гексапода «Орто-СУВ» [1, 3, 11, 14] соединяли проксимальную и дистальную опоры АВФ. Промежуточные опоры крепили к смежным опорам при помощи пружинного блока. Он включал набор индивидуально изготовленных пружин в количестве шести для двухвершинных деформаций или девяти для трёхвершинных. Каждую пружину крепили к опорам посредством тракционных зажимов (рис. 2, а). Определение параметров, необходимых для изготовления пружин, выполняли на 1–2 сут. после операции. Первым необходимым параметром являлась длина пружины в рабочем (растянутом) состоянии. Для этого по послеоперационной рентгенограмме пациента выполнялся замер минимального расстояния между промежуточной опорой АВФ и одной из остеотомий. От полученной величины отнималось 15 мм (толщина трёх гаек, необходимых для фиксации пружины к тракционному зажиму и опоре). Далее определяли поперечную восстанавливающую силу. При горизонтальном положении сегмента по задней поверхности крепили многооборотный индикатор (Тип МИГ, ГОСТ 9696-75), конец щупа которого касался промежуточной опоры. После расслабления двухплоскостных шарниров под воздействием силы гравитации происходило смещение промежуточной опоры, что фиксировал индикатор (рис. 2, б). Далее при помощи динамометра выполняли тягу в противоположном направлении вплоть до момента, пока стрелка индикатора не окажется на значении «0». Показатель динамометра в данный момент соответствовал поперечной восстанавливающей силе, которая требовалась для удержания промежуточного фрагмента в нейтральном положении. Определённые таким образом показатели вводили в таблицу Excel, которая была сформирована исходя из подобия треугольника сил и треугольника поперечных перемещений (рис. 2, в). При вычислениях допускали поперечное перемещение фрагмента не более 1 мм. На основе введённых данных определена продольная (растягивающая) сила пружины, обеспечивающая нужную восстанавливающую силу при заданной поперечной деформации. На основе имеющихся значений сил, а также рабочей длины при помощи калькулятора на сайте завода-изготовителя (расчёт на базе ГОСТ 13765-86) определяли оптимальные технические параметры пружин: диаметр и количество витков пружины, диаметр проволоки. Заказы на компоненты «пружинного блока» выполнял НПП «Сланцевский завод пружин», реализующий продукцию по индивидуальным чертежам. Изготовление продукции занимало не более 12 дней, что не влияло на продолжительность лечения пациента, поскольку соответствовало длительности латентного периода и периода первичной distraction. При монтаже пружины позиционировали на максимально возможно равном расстоянии друг от друга, стремясь сформировать равносторонний треугольник (рис. 2, г). Трём пациентам требовалось устранение смещения, произошедшего в период distraction. В таких случаях для каждой вершины использовали по четыре пружины, позиционируемые в форме квадрата. Пружины фиксировали к опорам посредством тракционных зажимов. При этом позиционирование пружин осуществляли таким образом, чтобы они были параллельны анатомической оси промежуточного фрагмента в обеих плоскостях (рис. 2, д). Длины пружин и позиции их осей сохраняли постоянными в течение периода

коррекции, регулировку выполняли при помощи тракционных зажимов. После завершения коррекции пружины и страты ортопедического гексапода демонтировали, фиксацию опор осуществляли при помощи двухплоскостных шарниров по Илизарову.

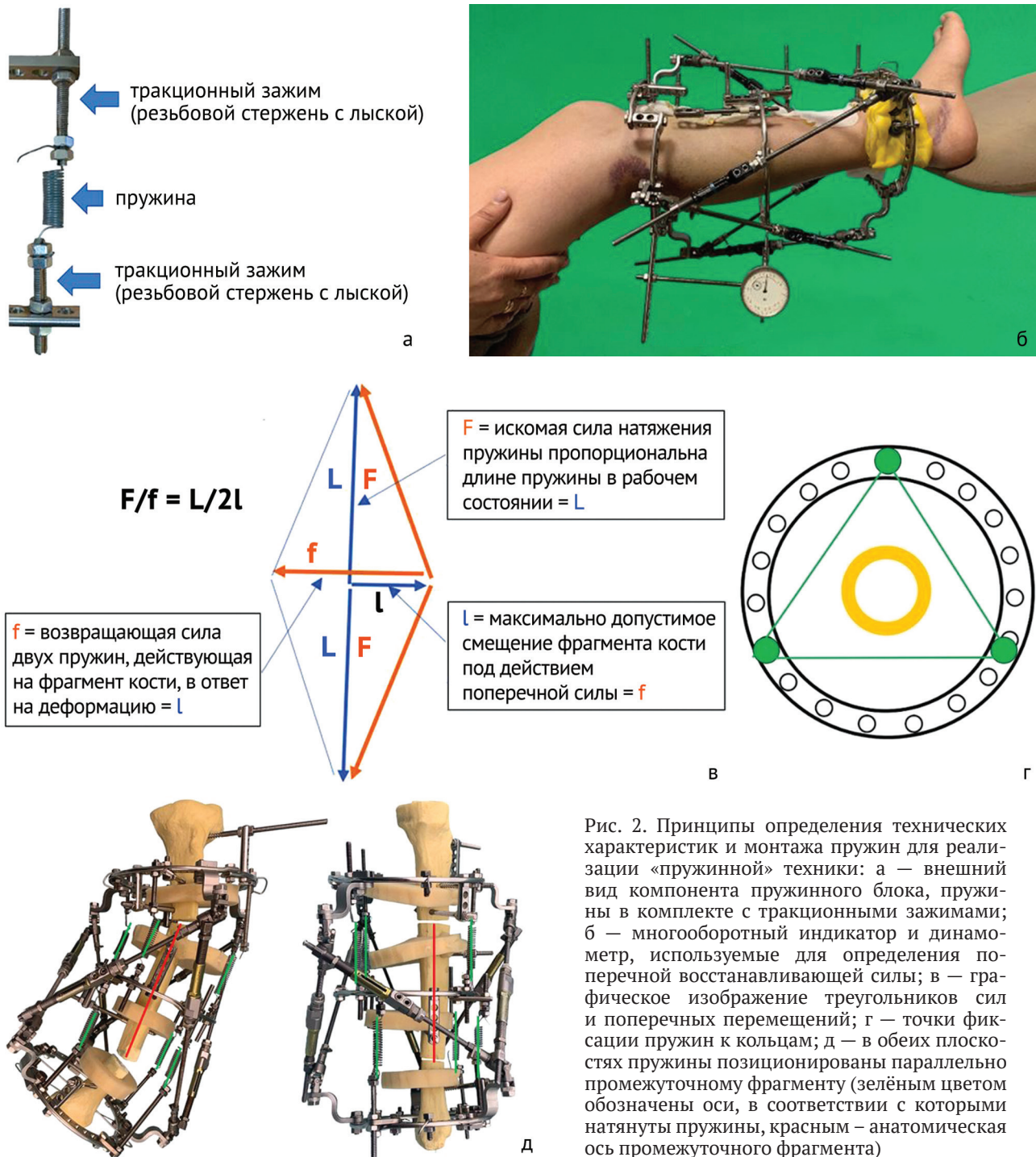


Рис. 2. Принципы определения технических характеристик и монтажа пружин для реализации «пружинной» техники: а — внешний вид компонента пружинного блока, пружины в комплекте с тракционными зажимами; б — многооборотный индикатор и динамометр, используемые для определения поперечной восстанавливающей силы; в — графическое изображение треугольников сил и поперечных перемещений; г — точки фиксации пружин к кольцам; д — в обеих плоскостях пружины позиционированы параллельно промежуточному фрагменту (зелёным цветом обозначены оси, в соответствии с которыми натянуты пружины, красным — анатомическая ось промежуточного фрагмента)

При сравнительном анализе оценивали длительность периодов коррекции (с учётом и без учёта дистракции для достижения начального диастаза), фиксации, а также точность коррекции. Для пациентов, которым не проводили удлинение сегмента ($n_1 = 11$; $n_2 = 13$), выполняли подсчёт продолжительности периода фиксации. При необходимости удлинения сегмента ($n_1 = 7$; $n_2 = 5$) дополнительно определяли следующие показатели:

- индекс фиксации (Иф): отношение количества дней фиксации к величине удлинения в см;
- индекс остеосинтеза (аппаратного периода): отношение количества дней нахождения в АВФ к величине удлинения в см.

Для оценки точности коррекции оценивали величины механических (mMPTA, mLDTA) и анатомических (aADTA, aPPTA) углов до и после коррекции.

Оценку осложнений осуществляли по классификации J. Caton [15–19].

Оценку функционального результата и качества жизни выполняли путём анализа заполненных пациентами опросников LEFS [17–19]. Опросник, состоящий из 20 вопросов, пациенты заполняли до операции, по окончании периода коррекции (до демонтажа страт), перед демонтажом АВФ и через 2,5–3 мес. после демонтажа АВФ. Сумму баллов менее 19 оценивали как минимальную функцию или отсутствие функции; 20–39 б. — значительное ограничение функции; 40–59 б. — умеренное ограничение, 60–79 б. — незначительное ограничение. Сумма в 80 баллов была максимальной и подразумевала наличие полной функции.

Сопоставление частотных характеристик номинальных данных (пол, этиология, деформированный сегмент) выполняли при помощи критерия хи-квадрат (с поправкой Йетса для малых когорт) и критерия Фишера. При сравнении количественных параметров (возраст, значения РЛУ, величина компонентов деформации, длительность лечения и отдельных его периодов, величина удлинения, Иф, Ио и т.д.) использовали U-критерий Манна – Уитни, t-тест Стьюдента и медианный хи-квадрат. Оценку показателей в динамике (данные опросника LEFS) выполняли при помощи критерия знаков и критерия Вилкоксона. Количественные данные округляли до десятых. Статистическую обработку проводили при помощи программы MO Excel 2016 и Jamovi 2.3.28.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о продолжительности периодов лечения пациентов обеих групп, а также значения индексов фиксации и остеосинтеза, оцениваемые у пациентов, нуждающихся в удлинении сегмента, представлены в табл. 2 и 3. Статистически значимой разницы ($p < 0,05$) ни в одном из оцениваемых показателей не выявлено.

Таблица 2

Длительность отдельных периодов лечения пациентов, Ме [Q25;Q75]

Периоды	Длительность периодов, дни		p
	Гр.-1 (стандартная техника)	Гр.-2 («пружинная» техника)	
Коррекции с учётом дистракции	30,5 [15,8;34,8]	21,5 [18,3;36,5]	> 0,05
Коррекции без учёта дистракции	16 [9,3;26,3]	14 [10,3;27,3]	> 0,05
Фиксации (среди больных, не нуждающихся в удлинении)	251 [207;272]	239 [196,3;335,5]	> 0,05

Таблица 3

Дополнительные показатели оценки лечения пациентов, которым выполнялось удлинение сегмента. Ме [Q25;Q75]

Индексы	Величины индексов, дн/см		p
	Гр.-1 (стандартная техника)	Гр.-2 («пружинная» техника)	
Фиксации	98,15 [84,5;128]	107 [91;109,3]	> 0,05
Остеосинтеза	126,55 [102,4;151,4]	119 [80,6;119,5]	> 0,05

После выполнения коррекции в каждой из групп значения механических и анатомических углов находились в пределах референтных значений в 88,9 % случаев (16 из 18 сегментов). У двух пациентов (по одному в каждой из групп) имелась перипротезная деформация. Поскольку коррекцию деформаций в этих случаях выполняли с учётом предстоящего эндопротезирования, целевые значения углов отличались от референтных и были достигнуты. Таким образом, точность коррекции как в Гр.-1, так и в Гр.-2 составила 94,4 %. Медианные значения механических углов (во фронтальной плоскости) и анатомических углов (в сагиттальной плоскости), а также значения квартилей приведены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Точность коррекции многовершинных деформаций во фронтальной плоскости, Ме [Q25;Q75]

Угловые деформации	Точность коррекции многовершинных деформаций, °							
	Гр.-1 (стандартная техника)				Гр.-2 («пружинная» техника)			
	до коррекции		после коррекции		до коррекции		после коррекции	
	mMPTA	mLDTA	mMPTA	mLDTA	mMPTA	mLDTA	mMPTA	mLDTA
Варусная	80 [67,3;83]	98 [96,5;99,5]	88 [86,3;89,8]	87,5 [86,3;91]	83 [81;84]	97 [94,5;100]	88 [87;88]	89 [87,5;89,5]
Вальгусная	95 [91;100]	77,5 [71;84,3]	88 [86;89]	88 [88;90]	95 [94,5;98,5]	76 [68,5;80,5]	88 [87;88]	89 [89;91,5]

Примечание: mMPTA — *англ.*: mechanical, medial proximal tibial angle; mLDTA — *англ.*: mechanical lateral distal tibial angle.

Таблица 5

Точность коррекции многовершинных деформаций в сагиттальной плоскости, Ме [Q25; Q75]

Угловые деформации	Точность коррекции многовершинных деформаций, °							
	Гр.-1 (стандартная техника)				Гр.-2 («пружинная» техника)			
	до коррекции		после коррекции		до коррекции		после коррекции	
	aPPTA	aADTA	aPPTA	aADTA	aPPTA	aADTA	aPPTA	aADTA
Антекурвационная	75 [65;80]	99 [90;103]	80 [79;83,3]	81 [79;82]	79 [76;80,5]	86,5 [84,5;92,5]	80 [78,8;81,3]	81 [80;81,3]
Рекурвационная	88 [81;95]	79 [77,5;80,5]	82,5 [82,3;82,8]	80 [79,5;80,5]	80,5 [80,3;80,8]	70,5 [68,3;72,8]	82 [81,5;82,5]	80,5 [79,8;81,3]

Примечание: aPPTA — *англ.*: anatomical, posterior proximal tibial angle; aADTA — *англ.*: anatomical anterior distal tibial angle.

При сравнении данных опросника LEFS, заполненных пациентами обеих групп на разных этапах лечения, статистически значимой разницы между группами не выявлено (табл. 6). При оценке динамики показателей до начала лечения и по его завершении отмечена статистически значимая разница, как в контрольной, так и в исследуемой группах (табл. 7).

Все осложнения, возникшие в процессе лечения, относились к категориям I и II по Caton (табл. 8).

Таблица 6

Сравнение показателей субъективной оценки качества жизни и функции сегмента по опроснику LEFS на различных этапах лечения, Ме [Q25; Q75]

Период оценки	Оценка, баллы		p
	Гр.-1 (стандартная техника)	Гр.-2 («пружинная» техника)	
До операции	56,5 [43,5;62,5]	55,5 [44,3;65]	> 0,05
После окончания коррекции	25,5 [23;29,8]	26,5 [23;31,5]	> 0,05
Перед демонтажом АВФ	38,5 [32;42]	43 [36; 45]	> 0,05
2–3 мес. после демонтажа АВФ	64 [52;72,3]	65 [56,8; 76]	> 0,05

Таблица 7

Оценка динамики показателей субъективной оценки качества жизни и функции сегмента по опроснику LEFS до начала лечения и по его окончании, Ме [Q25; Q75]

Период оценки	Оценка, баллы		p
	Гр.-1 (стандартная техника)	Гр.-2 («пружинная» техника)	
До операции	56,5 [43,5;62,5]	55,5 [44,3;65]	< 0,05
2–3 мес. после демонтажа АВФ	64 [52;72,3]	65 [56,8;76]	< 0,05

Таблица 8

Осложнения согласно классификации J. Caton (1991)

Категория по J. Caton	Осложнение	Количество осложнений			
		Гр.-1 (стандартная техника)		Гр.-2 («пружинная» техника)	
		абс.	%	абс.	%
I	Воспаление мягких тканей в области чрескостного элемента	8	44,4	7	38,9
	Гипотрофический регенерат	1	5,6	2	11,1
	Невропатия	1	5,6	1	5,6
	Контрактура голеностопного сустава	1	5,6	1	5,6
	Всего	11	61,1	11	61,1
II	Гипотрофический регенерат	2	11,1	3	16,7
	Преждевременная консолидация	1	5,6	0	0
	Нестабильность чрескостного элемента	2	11,1	3	16,7
	Перелом регенерата	2	11,1	0	0
	Всего	7	38,9	6	33,3

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что точность коррекции в обеих группах составляет 94,4 %. Период коррекции для Гр.-1 составил 16 дней (30,5 дня с учётом дистракции), для Гр.-2 — 14 дней (21,5 дня с учётом дистракции). Длительность периода фиксации среди пациентов, не нуждающихся в удлинении, составила 251 и 239 дней соответственно. Разница во всех случаях являлась статистически незначимой.

Отдельного рассмотрения требует показатели качества жизни и функции сегмента. Это особенно значимо, поскольку одной из задач разработки «пружинной» техники было обеспечение большего комфорта для больного в период коррекции [4, 13]. Однако при анализе данных опросника качества жизни и функции сегмента статистически значимой разницы в показателях на момент окончания коррекции, то есть до демонтажа страт, не выявлено. Формально из этого можно было бы заключить, что обе методики оцениваются больными как одинаково дискомфортные и одинаково ограничивающие функцию сегмента. Однако необходимо отметить, что в выборках не было ни одного больного, лечение которого выполняли бы поэтапно с использованием каждой из техник и который мог бы на собственном опыте сравнить дискомфорт от обеих методик. Поэтому вывод можно сделать скорее в том смысле, что лечение с использованием различных модификаций (кольцевых) АВФ дискомфортно для пациентов.

Таким образом, формально «пружинная» техника при коррекции многовершинных деформаций голени не имеет значимых преимуществ перед стандартной. Но это утверждение основано только на критериях, которые были учтены в дизайне исследования. Однако необходимо обратить внимание и на другие немаловажные детали. Известно, что при расстоянии между кольцами менее 10–12 см компоновка аппарата более громоздка за счет необходимости применения Z-пластиков и/или «свободных» колец, альтернативой является использование минимизированных страт, что тоже имеет свои ограничения [20]. Использование «пружинной» техники позволяет полностью избежать данной проблемы.

На рис. 3 представлен пример лечения пациента с трёхвершинной деформацией. Из-за выраженной антекурвации (75°) расстояние между кольцами по задней поверхности сегмента составляло от 68 до 72 мм. Монтаж трёх ортопедических гексаподов был бы технически возможен, но являлся непросто задачей для ортопеда, как в плане сборки конструкции, так и в «тройном» расчете в компьютерной программе. Подобный аппарат был бы чрезвычайно неудобен для пациента ввиду веса, громоздкости и необходимости изменения длин 18 страт. Поэтому коррекция была успешно реализована с использованием «пружинной» техники.

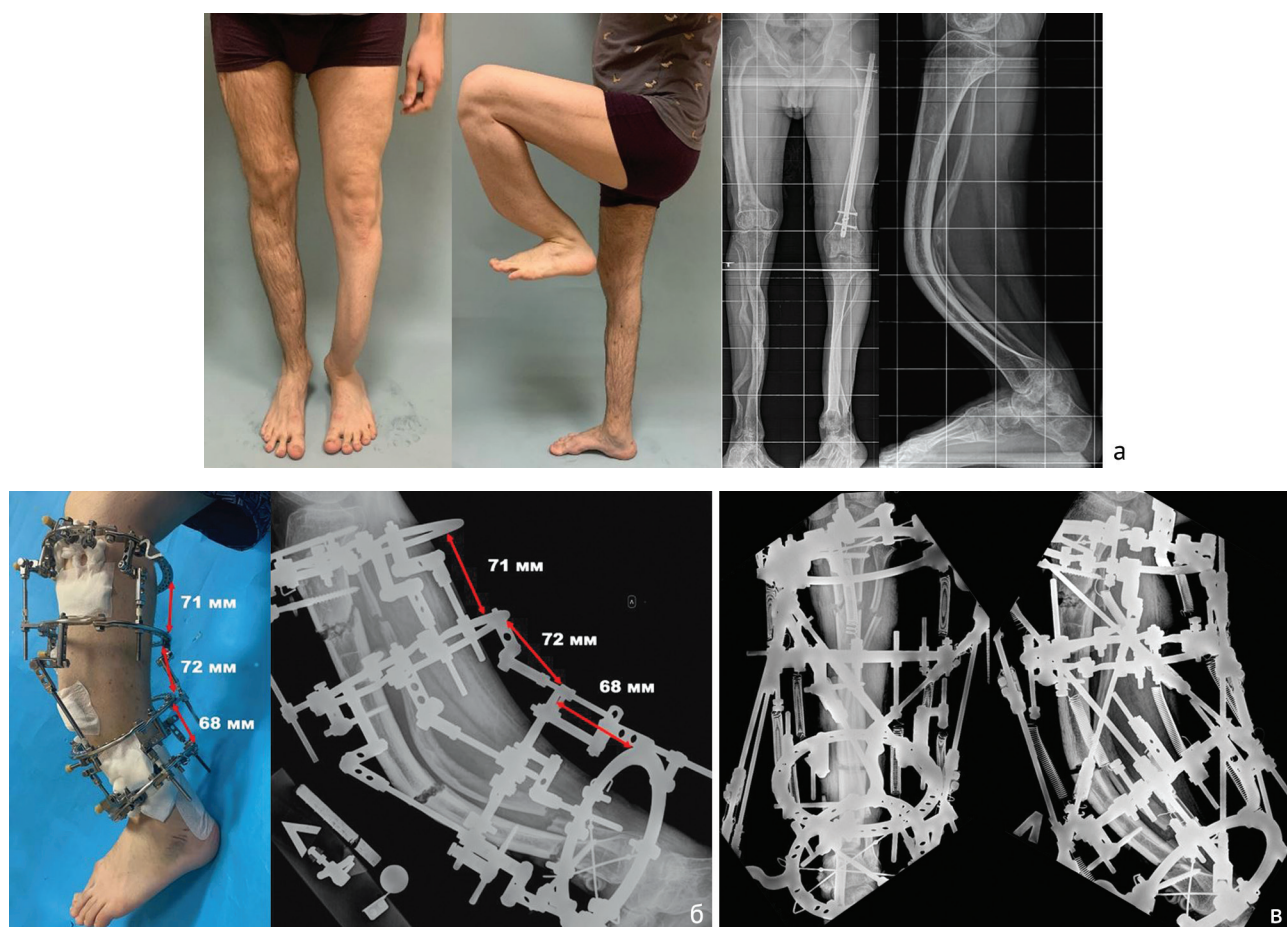


Рис. 3. Клинический пример реализации «пружинной» техники при трёхвершинной деформации голени: а — внешний вид пациента и рентгенограммы больного до операции; б — после окончания дистракции расстояние между опорами по задней поверхности значительно меньше оптимального для монтажа страт; в — один ортопедический гексапод и пружины успешно смонтированы, начато выполнение коррекции

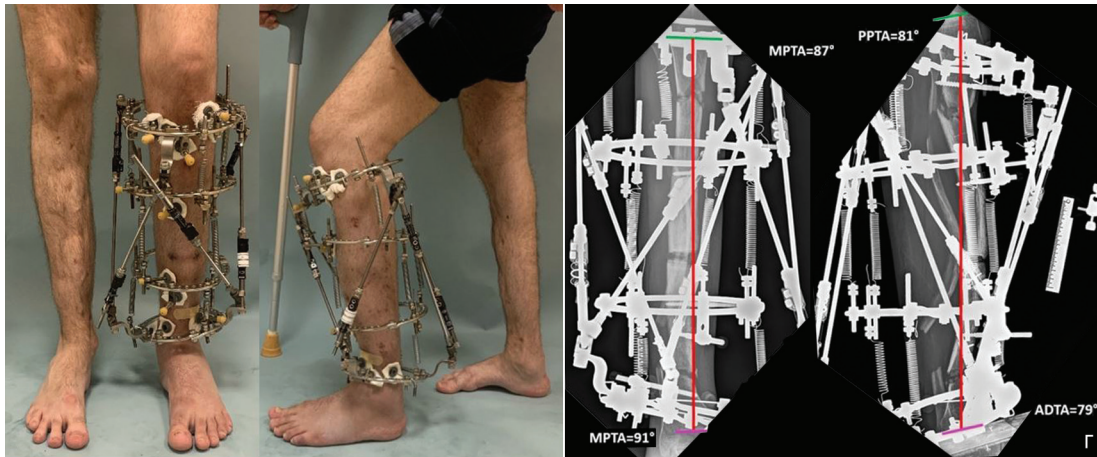


Рис. 3 (продолжение). Клинический пример реализации «пружинной» техники при трёхвершинной деформации голени: г — фото пациента и его рентгенограммы на момент окончания коррекции

При анализе мировой литературы [13] найдено восемь исследований, в которых обсуждаются вопросы постепенной коррекции многовершинных деформаций костей голени с использованием ортопедических гексаподов [2, 4, 6, 8–10, 21, 22]. Однако только в двух статьях контент позволяет с ограничениями сравнить параметры, исследуемые в настоящей работе.

Из девяти пациентов (13 сегментов) выборки V. Ray et al. [10] только два пациента (три сегмента) на момент лечения достигли возраста 18 лет, а потому могли быть учтены нами. Для оценки точности коррекции авторы использовали величину девиации механической оси (ДМО/MAD), что не позволяет сравнить с результатами настоящей работы, так как в ней мы анализировали величины механических и анатомических углов. Оценка консолидации авторами статьи выполнена с помощью оригинального индекса угловой консолидации (*англ.*: ANI — angular healing index). Данный параметр представлял собой частное от количества дней фиксации, поделённых на величину дистракционного регенерата (см) в области, где расстояние между костными фрагментами наибольшее. У совершеннолетних пациентов в среднем величина ANI составила 89 дней/см (64–128,3). Можно отметить, что в сравнении с Гр.-1 настоящего исследования эти данные демонстрируют лучшие темпы сращения на 9,15 дн./см. Однако имеется значительная разница в среднем возрасте больных из выборок: 19,7 лет (18–21) у V. Ray et al. [10] и 38,8 лет (21–65) в нашем исследовании.

На сегодняшний день имеется всего одна печатная работа, содержащая сведения о результатах клинического применения «пружинной» техники. В статье 2017 г. одного из авторов настоящего исследования [4] проанализировано четыре случая лечения пациентов с многовершинными деформациями костей голени. Средняя величина угловой деформации составила 34° (11–82). Одной из пациенток также было выполнено удлинение сегмента на 30 мм. В среднем период коррекции составил 7 нед. (5–9), а фиксации 49,5 нед. (41–54). При конвертации в дни (для удобства сравнения): 49 дн. (35–63) для периода коррекции и 346,5 дн. (287–441) для периода фиксации. При сравнении с Гр.-2 настоящего исследования данные цифры демонстрируют значительно более длительные периоды коррекции и фиксации. Однако средняя величина угловой деформации у пациентов рассматриваемой работы была больше, что частично может служить объяснением продолжительности сроков лечения. Также при анализе результатов необходимо учесть, что для лечения данных пациентов использована ранняя версия «пружинной» техники. От версии, описанной в настоящей работе, она отличается следующим: пружины фиксировали непосредственно к опорам, без тракционных зажимов и позиционирования пружин параллельно оси промежуточного фрагмента(ов). Отличались и технические характеристики пружин: длина в нейтральном положении — 100 мм, диаметр проволоки — 1 мм, диаметр витка — 10 мм, количество витков — 42. Эти факторы создавали условия менее жёсткой фиксации промежуточной опоры. Поэтому можно предположить, что действие сил сжатия пружин было неравномерным и разнонаправленным. Вышеперечисленное увеличивало риск нежелательного смещения промежуточного фрагмента, что, в свою очередь, влияло на продолжительность лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа используемых для оценки критериев выявлено, что «пружинная» техника при коррекции многовершинных деформаций костей голени также эффективна, как и стандартная. Преимущества «пружинной» техники связаны с большим удобством ее использования для врача и пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Виленский В.А. Разработка основ новой технологии лечения пациентов с диафизарными повреждениями длинных костей на базе чрескостного аппарата со свойствами пассивной компьютерной навигации (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис... канд. мед наук. Санкт-Петербург; 2009:31. Доступно по: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01003482854?page=8&rotate=0&theme=white>. Ссылка активна на 05.03.2025.
2. Ganger R, Radler C, Speigner B, Grill F. Correction of post-traumatic lower limb deformities using the Taylor spatial frame. *Int Orthop*. 2010;34(5):723-730. doi: 10.1007/s00264-009-0839-5.
3. Виленский В.А., Поздеев А.П., Бухарев Э.В. и др. Ортопедические гексаподы: история, настоящее, перспективы. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2015;3(1):61-69. doi: 10.17816/PTORS3161-69.
4. Соломин Л.Н., Щепкина Е.А., Корчагин К.Л. и др. Новый способ коррекции многоуровневых деформаций длинных костей с использованием ортопедического гексапода. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(3):103-109. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-103-109.
5. Lu Y, Li J, Qiao F, et al. Correction of severe lower extremity deformity with digital hexapod external fixator based on CT data. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):252. doi: 10.1186/s40001-022-00887-6.
6. Naqui SZ, Thiryayi W, Foster A, et al. Correction of simple and complex pediatric deformities using the Taylor-Spatial Frame. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(6):640-647. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181831e99.
7. Keshet D, Eidelman M. Clinical utility of the Taylor spatial frame for limb deformities. *Orthop Res Rev*. 2017;9:51-61. doi: 10.2147/ORR.S113420.
8. Riganti S, Nasto LA, Mannino S, et al. Correction of complex lower limb angular deformities with or without length discrepancy in children using the TL-HEX hexapod system: comparison of clinical and radiographical results. *J Pediatr Orthop B*. 2019;28(3):214-220. doi: 10.1097/BPB.0000000000000573.
9. Виленский В.А., Захарьян Е.А., Зубаиров Т.Ф. и др. Лечение двухуровневых деформаций костей голени: два гексапода или один? *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(6). doi: 10.17513/spno.29352.
10. Ray V, Popkov D, Lascombes P, et al. Simultaneous multisegmental and multifocal corrections of complex lower limb deformities with a hexapod external fixator. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2023;109(3):103042. doi: 10.1016/j.otsr.2021.103042.
11. Massobrio M, Mora R. *Hexapod External Fixator Systems: Principles and Current Practice in Orthopaedic Surgery*. Springer International Publishing; 2021:311.
12. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(6):366-384. doi: 10.1038/s41574-022-00662-x.
13. Головёнкин Е.С., Соломин Л.Н. Коррекция многовершинных деформаций длинных костей нижних конечностей: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2023;29(4):134-146. doi: 10.17816/2311-2905-11174.
14. Jobst C., Ferreira N., Kold S. A Review and Comparison of Hexapod External Fixators: Current Concept Review. *J Pediatr Orthop Soc North Am*. 2023;5(1):627. doi: 10.55275/JPOSNA-2023-627.
15. Caton J. Bilateral lengthening of lower limbs in short subjects in France. Results of the GEOP survey; our experience: Treatment of inequalities in length of lower limbs and short subjects in children and adolescents: Symposium under the direction of J Caton (Lyon). *Rev Chir Orthop*. 1991;77(1):74-77. (In Fran.)
16. Виленский В.А., Поздеев А.А., Зубаиров Т.Ф. и др. Лечение детей с деформациями длинных трубчатых костей нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза с использованием аппарата Орто-СУВ: анализ 213 случаев. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2016;4(4):21-32. doi: 10.17816/PTORS4421-32.
17. Захарьян Е.А. Комплексное лечение деформаций нижней конечности у детей с врожденным ложным суставом костей голени: дис... канд. мед наук. Санкт-Петербург; 2017:154. Доступно по: http://dissovet.rniito.ru/ds2/upload/files/zaharian_ea/diss.pdf. Ссылка активна на 05.03.2025.
18. Рохоев С.А. Обоснование применения ортопедического гексапода при лечении пациентов с контрактурами коленного сустава (анатомо-клиническое исследование): дис... канд. мед наук. Санкт-Петербург; 2022:181. Доступно по: <http://dissovet.rniito.ru/ds2/upload/files/rohoev/dissert.pdf>. Ссылка активна на 05.03.2025.
19. Лебедев И.В. Сравнительная оценка эффективности комбинированного чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза и удлинения по Илизарову при восстановлении длины голени и бедра (экспериментально-клиническое исследование): дис... канд. мед наук. Санкт-Петербург; 2023:200. Доступно по: <http://dissovet.rniito.ru/ds2/upload/files/lebedev/dissert.pdf>. Ссылка активна на 05.03.2025.
20. Гаврилов Д.В., Соломин Л.Н. Сравнительный анализ репозиционных возможностей ортопедического гексапода Орто-СУВ и его минимизированной («педиатрической») версии (экспериментальное исследование). *Гений ортопедии*. 2023;29(3):270-276. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-3-270-276.
21. Eidelman M, Bialik V, Katzman A. Correction of deformities in children using the Taylor spatial frame. *J Pediatr Orthop B*. 2006;15(6):387-395. doi: 10.1097/01.bpb.0000228380.27239.8a.
22. Koren L, Keren Y, Eidelman M. Multiplanar Deformities Correction Using Taylor Spatial Frame in Skeletally Immature Patients. *Open Orthop J*. 2016;10:71-79. doi: 10.2174/1874325001610010603.

Статья поступила 19.12.2024; одобрена после рецензирования 04.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 19.12.2024; approved after reviewing 04.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Евгений Сергеевич Головёнкин — клинический аспирант, golovenkin_1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7064-5689>;

Леонид Николаевич Соломин — доктор медицинский наук, профессор, ведущий научный сотрудник, solomin.leonid@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3705-3280>.

Information about the authors:

Evgeniy S. Golovenkin — Clinical Postgraduate Student, golovenkin_1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7064-5689>;

Leonid N. Solomin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, solomin.leonid@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3705-3280>

Научная статья

УДК 004.942:[616.711+616.718.19]:612.76

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-297-306>

Конечно-элементное моделирование анатомо-конституциональных типов позвоночно-тазового комплекса (Roussouly) в аспекте изучения их биомеханических особенностей

А.Е. Шульга[✉], В.Ю. Ульянов, Ю.Ю. Рожкова, С.Д. Шувалов

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии
Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Автор, ответственный за переписку: Шульга Алексей Евгеньевич, doc.shulga@yandex.ru

Аннотация

Введение. Сагиттальные морфотипы позвоночника Roussouly отличаются специфичностью биомеханики позвоночно-тазового комплекса (ПТК), для изучения которой в последнее время все чаще используется метод конечно-элементного (КЭ) моделирования.

Цель работы — построение трехмерных реалистичных моделей, имитирующих анатомо-конституциональные типы ПТК с последующей оценкой деформативно-прочностных свойств построенных моделей при компрессионной нагрузке.

Материалы и методы. Добровольцам, согласившимся принять участие в исследовании ($n = 169$), выполнены профильные спондилограммы с захватом костей черепа, таза и верхней трети бедренных костей в положении стоя. После интерпретации рентгенограмм (Surgimap 2.3.2.1.) отобраны лица ($n = 5$) со средними сагиттальными параметрами для каждого из пяти морфотипов Roussouly (I, II, III, IIIA, IV), которым проведена компьютерная томография (КТ) ПТК. Данные КТ использованы в дальнейшем для моделирования (SolidWorks) пяти параметрических конечно-элементных моделей нормальных морфотипов ПТК и изучения их деформативно-прочностных свойств.

Результаты. При компрессионной нагрузке наибольшие эквивалентные напряжения по Мизесу локализовались следующим образом: модель I типа — тела и межпозвонковые диски (МПД) ThX–LI (2,961 МПа), задние опорные структуры LIV–SI (2,515 МПа); модель II типа — тела позвонков и МПД грудного и поясничного отделов, преимущественно на уровнях ThXII–LI (3,082 МПа) и LIV–LV (3,120 МПа); модель III типа — передние отделы тел и МПД ThXI–LII, задние трети тел, ножки и фасеточные суставы LI–SI (1,720 МПа); модель IIIA типа — тела и МПД ThIX–LII позвонков (1,811 МПа), задние опорные структуры LI–SI (1,650 МПа); модель IV типа — остистые отростки и суставные отделы дуг LI–SI позвонков (3,232 МПа).

Обсуждение. Профильная конфигурация ПТК оказывает ключевое влияние на сегментарное распределение гравитационной силы, а, следовательно, определяет специфичность сагиттальной биомеханики позвоночника, его устойчивость к динамическим нагрузкам и склонность к различной дегенеративной патологии.

Заключение. Наиболее биомеханически сбалансированными были типы III и IIIA, при гиполордотичной форме (типы I и II) перегружались преимущественно передние структуры позвонков, в том числе МПД, а в случае гиперлордоза (тип IV) — задние опорные структуры.

Ключевые слова: позвоночник, сагиттальный баланс, классификация Roussouly, математическое моделирование, конечно-элементный анализ

Для цитирования: Шульга А.Е., Ульянов В.Ю., Рожкова Ю.Ю., Шувалов С.Д. Конечно-элементное моделирование анатомо-конституциональных типов позвоночно-тазового комплекса (Roussouly) в аспекте изучения их биомеханических особенностей. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):297–306. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-297-306.



Finite element modeling of anatomical constitutional types of the lumbar spine and pelvis (Roussouly) for study of the biomechanical aspects

A.E. Shulga✉, V.Yu. Ulyanov, Yu.Yu. Rozhkova, S.D. Shuvalov

Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery
of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Corresponding author: Alexey E. Shulga, doc.shulga@yandex.ru

Abstract

Introduction Sagittal morphotypes graded by Roussouly are characterized by specific biomechanics of the spinopelvic alignment (SPA) that can be investigated using the finite element (FE) modeling.

The **objective** was to design three-dimensional realistic models simulating anatomical and constitutional types LPA and evaluate deformity and strength of the models under compression.

Material and methods Lateral standing spondylograms of the skull, pelvis and upper third of the femur were produced for volunteers ($n = 169$) who agreed to participate in the study. Radiographs were interpreted with Surgimap 2.3.2.1.) and computed tomography (CT) of the SPA was performed for individuals ($n = 5$) with average sagittal parameters for each of the five Roussouly morphotypes (I, II, III, IIIA, IV). The CT findings were used to simulate (SolidWorks) five parametric finite element models of normal morphotypes of SPA and examine the deformity and strength.

Results The highest von Mises stresses under compression were measured in the bodies and intervertebral discs (IVD) ThX–LI (2.961 MPa), posterior supporting structures LIV–SI (2.515 Mpa) with type I model; vertebral bodies and IVD of the thoracic and lumbar spine, mainly at the ThXII–LI (3.082 MPa) and LIV–LV (3.120 Mpa) levels with type II model; anterior aspects of the bodies and IVD ThXI–LII, posterior thirds of the bodies, pedicles and facet joints LI–SI (1.720 Mpa) with type III model; the bodies and intervertebral discs of the ThIX–LII vertebrae (1.811 MPa), posterior supporting structures of the LI–SI vertebrae (1.650 Mpa) with type IIIA model; in the spinous processes and articular portion of the arches of the LI–SI vertebrae (3.232 MPa) with type IV model.

Discussion The lateral configuration of the SPA has a key effect on the segmental distribution of gravitational force and determines the specificity of the sagittal biomechanics of the spine, its resistance to dynamic loads and tendency to various degenerative pathologies.

Conclusion Types III and IIIA were the most biomechanically balanced types, hypolordotic form (types I and II) was associated with overloaded anterior vertebral structures including intervertebral disc protrusion (IDP) and overloaded posterior supporting structures in case of hyperlordosis (type IV).

Keywords: spine, sagittal balance, Roussouly classification, mathematical modeling, finite element analysis

For citation: Shulga AE, Ulyanov VYu, Rozhkova YuYu, Shuvalov SD. Finite element modeling of anatomical constitutional types of the lumbar spine and pelvis (Roussouly) for study of the biomechanical aspects. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):297-306. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-297-306.

ВВЕДЕНИЕ

Позвоночник человека в ходе эволюции приобрел S-образную форму, оптимальную для поддержания экономичного ортостатического положения [1, 2]. Геометрическая совокупность его физиологических искривлений и таза образует цепь равновесия, согласованная работа которой пропорционально распределяет вес туловища вокруг гравитационной линии, тем самым сводя к минимуму затраты энергии и необходимость сознательного постурального контроля [3].

В 1992 г. G. Duval-Beaupere et al. ввели понятие сагиттального баланса и описали ряд рентгенометрических параметров таза, подчеркнув при этом значение его морфологии в регуляции постурального равновесия [4]. Исследования профильной геометрии позвоночно-тазового комплекса (ПТК) выявили значимую анатомическую вариативность позвоночника у здоровых лиц и невозможность систематизации его сагиттальной формы по средним рентгенометрическим параметрам [5]. Поэтому P. Roussouly в 2005 г. предложил выделить в нормативной популяции четыре морфологических типа ПТК с учетом наклона крестца и сагиттальной формы позвоночника [6]. В дальнейшем была выдвинута гипотеза о типоспецифичности распределения гравитационной нагрузки на различные структуры позвоночника, которая подразумевает наличие особенностей сагиттальной биомеханики и дегенерации ПТК, характерных для каждого из его морфотипов [7].

Тем не менее, необходимо отметить, что упоминаемые выводы базируются исключительно на анализе рентгенометрических параметров и соответственно носят умозаключительный характер [8]. Поэтому в последнее время популярность набирают фундаментальные исследования, направленные на объективизацию причин различных патологий позвоночника [9]. Одним из наиболее востребованных на сегодняшний день методов является конечно-элементный (КЭ) анализ, который моделирует реальную физическую систему (геометрию и условия нагрузки) с помощью математической аппроксимации [10]. Используются простые и взаимодействующие элементы (единицы), конечное число которых может быть применено для аппроксимации реальной системы с бесконечным количеством неизвестных [11]. Метод КЭ-моделирования широко практикуется в клинических исследованиях, в основном из-за воспроизводимости его результатов и низкой стоимости эксперимента [12]. КЭ-анализ может быть полезным не только в изучении этиологии дегенеративных заболеваний позвоночника, но также способствовать выявлению различных факторов, влияющих на поясничную биомеханику, в том числе геометрической вариативности морфотипов ПТК [13].

Таким образом, глубокое понимание сагиттальной биомеханики каждого из морфологических типов ПТК имеет ключевое значение в аспекте изучения патогенеза дегенеративных заболеваний позвоночника, а также прогнозирования исходов оперативных вмешательств.

Цель исследования — построение трехмерных реалистичных моделей, имитирующих анатомо-конституциональные типы ПТК с последующей оценкой деформативно-прочностных свойств построенных моделей при компрессионной нагрузке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

КЭ-модель позвоночника строилась на основе модели, предложенной в работе Т.В. Колмаковой, Ю.А. Рикун [14]. Лордоз и кифоз позвоночника создают разную высоту межпозвонкового пространства спереди и сзади, где находится межпозвонковый диск (МПД). МПД состоит из хрящевой ткани и анатомически делится на три части. Внутренняя часть (пульпозное ядро) представляет собой гелеобразную массу, богатую водой. Наружный участок (фиброзное кольцо) имеет твердую и волокнистую структуру. Третья часть диска — тонкий слой гиалинового хряща, который отделяет диск от тела позвонка. Геометрическая модель включает в себя позвонки CIII (1) и CIV (2), МПД (3), фасеточные суставы (4), межжестистую связку (5), задние дуги позвонков (6), остистые (7), поперечные (8) и суставные (9) отростки (рис. 1, а). В позвонках учитывается наличие губчатой (10) и компактной костной ткани (рис. 1, б).

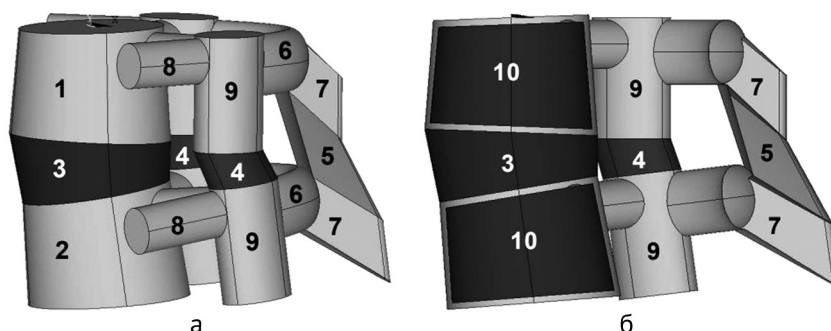


Рис. 1. Геометрическая модель сегмента CIII–CIV шейного отдела позвоночника: а — изометрический вид; б — вид сбоку в сечении [14]

Тонкий слой кортикальной ткани охватывает тела позвонков. При выполнении моделирования считается, что позвоночные дуги и отростки позвонков полностью состоят из компактной костной ткани. Ось Z системы координат направлена вдоль оси сегмента. Ось X направлена в переднезаднем направлении сегмента позвоночника. Учитывается наличие лордоза посредством большей высоты МПД спереди, чем сзади, или кифоза при меньшей высоте диска спереди.

Такая геометрическая модель сегментов, только с разными геометрическими параметрами, использована для КЭ-моделирования и определения напряженно-деформированного состояния грудного (ThI–ThXII) и поясничного (LI–LV) отделов позвоночника.

Костные компоненты и межпозвонковые диски объединены с использованием гексаэдрических гибридных твердых КЭ первого порядка. Коллагеновые волокна кольца и связки представлены КЭ плоской фермы (T2D2). Поверхности фасеточных суставов смоделированы с использованием контакта поверхность-поверхность без трения. Материал пульпозного ядра (NP) и матрицы кольца рассматривали как практически несжимаемый гиперупругий материал, который описывается законом Муни – Ривлина.

Модуль Юнга для NP измерялся в диапазоне 0,0045–1,5 МПа ($\nu = 0,45$), для гиалиновых пластин — 20 МПа ($\nu = 0,4$). Деформированное состояние коллагеновых волокон описывали нелинейной функцией зависимости напряжение-деформация. Контакт между поверхностями фасеточных суставов предполагался жестким с коэффициентом трения 0,15. Слои фасеточного хряща с начальным зазором 0,5 мм описывали как упругоизотропные (модуль Юнга 35 МПа).

Материалы кортикальной и губчатой костных тканей тел позвонков, МПД, фасеточных суставов, межостистых связок, позвоночных дуг и отростков считали изотропными линейно-упругими материалами. Механические характеристики структурных составляющих сегментов задавали в соответствии с литературными данными [15, 16] (табл. 1).

Таблица 1

Механические свойства структурных составляющих позвоночного сегмента

Структурная составляющая	Модуль упругости Юнга, МПа	Коэффициент Пуассона
Кортикальная кость	10000	0,3
Губчатая кость	100	0,2
Фасеточные суставы	1,5	0,3
Межпозвонковый диск	2,5–98	0,45
Межостистая связка	3,5	0,3

Необходимо отметить, что значения модуля упругости Юнга и коэффициента Пуассона для структурных компонентов позвоночника представлены в различных диапазонах [6].

Расчеты проводили в программном комплексе ABAQUS с использованием метода конечных элементов, задачу решали в рамках линейной теории упругости. Геометрические модели строили в соответствии с реальными размерами позвонков шейного [17], грудного, поясничного отделов [18] и МПД [19].

На основании проведенного исследования предложена следующая последовательность шагов при реализации алгоритма моделирования напряженно-деформированного состояния элементов позвоночника:

- 1) определение исходной для расчетов геометрии позвоночника тела отсчета (тело, относительно которого определяют положение заданного тела);
- 2) определение перемещения сегментов для каждого типа позвоночного столба относительно положения сегментов в теле отсчета по проекции позвоночника на вертикальную плоскость;
- 3) разбивка системы сегментов позвоночного столба на участки, которые в дальнейшем будут использованы в программе ABAQUS для формирования конечных суперэлементов, используемых для уменьшения объема вычислений в методе КЭ;
- 4) численное решение определения напряженно-деформированного состояния позвоночного столба в перемещениях, определённых в пункте 2;
- 5) определение дополнительных эквивалентных напряжений в сегментах позвоночника, вызванных смещениями относительно тела отсчета.

Исследование сходимости сетки

В настоящем исследовании рассматривали линейную гексаэдрическую сетку и восьмиузловые квадратичные тетраэдрические элементы (C3D8) для кортикальной кости, губчатой кости и задних опорных структур. Коллагеновые волокна кольца и связки представлены элементами плоской фермы (T2D2).

Проведен тест сходимости сетки, определяющий подходящее разрешение сетки КЭ-модели, для подтверждения точности моделирования. Обнаружено, что плотность сетки дает хорошую сходимость результатов с длиной стороны элемента приблизительно 1–1,5 мм. Результаты сходимости сетки показали разницу менее 5 % в нагрузках на МПД, когда количество элементов было удвоено.

Скрининг здоровой популяции осуществлялся на предмет выбора лиц с различной сагиттальной морфологией позвоночника в соответствии с пересмотренной классификацией P. Roussouly (2017) [20]. Всем согласившимся на участие в исследовании лицам выполнены профильные спондилограммы с захватом костей черепа, таза и верхней трети бедренных костей в положении стоя. После интерпретации сагиттальных параметров ПТК (Surgimap 2.3.2.1.) обследуемого он причислялся к одному из пяти типов Roussouly. В итоге отобрано 169 добровольцев: I тип — 20 человек (11,9 %), II тип — 42 человека (24,9 %), III тип — 50 человек (29,6 %); IIIA тип — 25 человек (14,7 %), IV тип — 32 человека (18,9 %). Количество больных в каждой группе усреднено до 20 человек с целью повышения соразмерности данных.

Сформированная таким образом база данных из 100 человек позволила определить диапазоны нормальных значений сагиттальных параметров (*англ.*: Sacral Slope — SS; Pelvic Incidence — PI; Pelvic Tilt — PT; Global Lumbar Lordosis — GLL; Lordosis Tilt Angle — LTA; Lumbar Lordosis Apex — LLA; Number (verteb) Lumbar Lordosis — NLL) для каждого из пяти морфотипов. Рентгенометрические параметры были подвергнуты стандартному статистическому анализу, который показал нормальное распределение признаков в исследуемой совокупности. В этой связи для дальнейших расчетов использовали методы параметрической статистики, а количественные параметры представляли в виде средней арифметической и стандартного отклонения (табл. 2). Таким образом, в каждой из пяти групп определены средние арифметические значения всех рентгенометрических сагиттальных параметров, совокупность которых характеризует «эталонную» профильную форму ПТК для конкретной группы, а среднеквадратичное отклонение допускало геометрические вариации морфотипов в рамках обозначенных границ. Отобраным добровольцам выполняли компьютерную томографию (КТ) ПТК для дальнейшего моделирования параметрических КЭ-моделей.

Таблица 2

Средние значения сагиттальных параметров при различных морфотипах Roussouly ($n = 100$), описательные статистики

Тип Roussouly	n валидных (по списку)	Параметры								
		показатель	возраст	PI	SS	PT	GLL	LTA	LLA	NLL
I	20	$\bar{X}$	40,70	38,845	29,450	10,110	-50,295	-7,930	5,375	2,650
		σ	6,697	3,6176	2,7907	2,9693	4,2201	2,3595	0,2221	0,4894
II	20	$\bar{X}$	39,40	40,765	30,830	10,270	-48,080	-5,910	4,225	4,075
		σ	6,916	4,3347	2,9631	2,7741	4,3819	1,5697	0,2552	0,5200
III	20	$\bar{X}$	40,30	52,955	39,855	13,080	-59,395	-3,950	4,250	4,100
		σ	7,420	3,5798	2,0028	3,2638	3,6360	2,6106	0,3804	0,5282
IIIA	20	$\bar{X}$	38,85	48,140	45,140	4,140	-64,525	-5,495	4,100	4,775
		σ	8,768	3,0285	4,5217	1,9228	4,3052	2,1852	0,5982	0,2552
IV	20	$\bar{X}$	39,90	62,270	49,850	12,045	-70,555	-1,530	3,175	5,650
		σ	7,752	3,8674	2,8057	4,1461	4,0028	2,1436	0,2447	0,5155

Обозначения: $\bar{X}$ — среднее арифметическое; σ — среднеквадратическое отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для изучения деформативно-прочностных свойств пяти нормальных морфотипов ПТК в соответствии с пересмотренной классификацией Roussouly разработаны параметрические КЭ-модели в среде SolidWorks. В качестве входных данных для моделирования позвоночника использовали компьютерные томограммы пяти «эталонных» добровольцев, отобранных на предыдущих этапах исследования. Построение моделей производили в соответствии с детерминантами сагиттальной морфологии ПТК, определенными P. Roussouly для каждого из пяти морфотипов [20], и рентгенометрическими параметрами «эталонных» участников исследования.

Смоделированная трехмерная модель I типа (рис. 2, а) характеризовалась низкостепенными показателями SS (29,4°) и PI (39,4°), имела короткий (NLL — 3 позвонка) поясничный гиперлордоз (GLL — (-49,5°)) с низким расположением вершины (LLA — МПД LIV–LV) и отрицательным значением LTA (-8,9°). Груднопоясничный отдел позвоночника отличался протяженным кифозом, а величина PT (10,3°) соответствовала средним значениям нормального диапазона (0–20°).

Для II типа (рис. 2, б) также характерны низкостепенные значения SS ($31,3^\circ$) и PI ($41,2^\circ$). Построение модели выполняли с учетом гиполордотичности (GLL — $(-47,9^\circ)$) и гипокифотичности позвоночного столба, а также в соответствии с более высоким (чем при I типе) расположением LLA (центр LIV позвонка), более положительным LTA ($-6,7^\circ$), большим числом позвонков в лордотической дуге (NLL — 4 позвонка) и средними значениями PT ($9,8^\circ$).

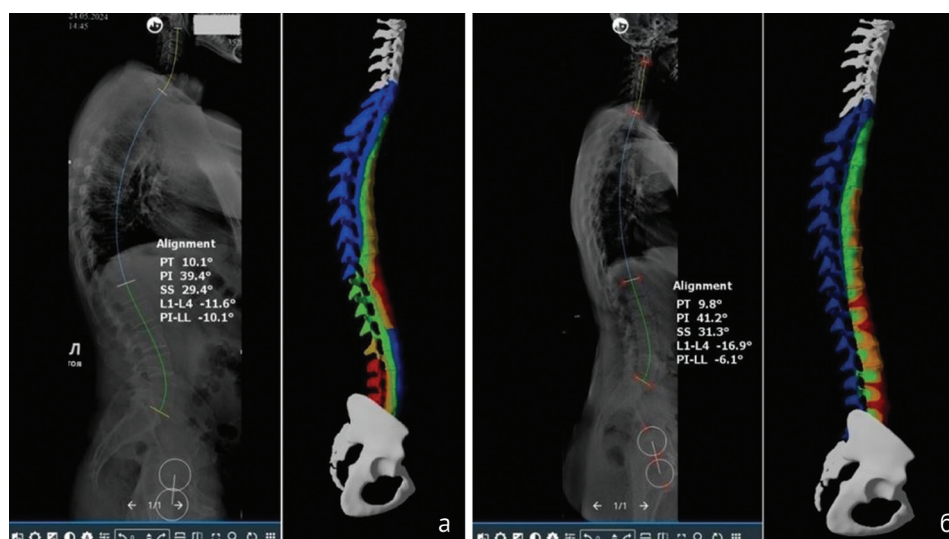


Рис. 2. Измерение сагиттальных параметров (Surgimar 2.3.2.1.) и 3D модель: а — добровольца с ПТК I типа; б — участницы с ПТК II типа

При трехмерном моделировании III морфотипа (рис. 3, а) использовали рентгенометрические параметры соответствующего «эталонного» участника: SS ($39,6^\circ$), PI ($52,2^\circ$) и GLL ($-58,8^\circ$). Данный вариант геометрической формы характеризовался относительно длинной дугой поясничного лордоза (NLL — 4,5 позвонка), высоким расположением LLA (МПД LIII–LIV), меньшими значениями LTA ($-4,5^\circ$) и средними показателями PT ($12,6^\circ$).

Часть параметров, использованных для моделирования IIIA типа (рис. 3, б), были сопоставимы с таковыми при III морфологическом типе (LTA — $(-6,1^\circ)$; LLA — МПД LIII–LIV; NLL — 5 позвонков), однако ряд критериев имел отличия, характерные для данного морфотипа. В частности, специфичная для IIIA типа антеверсия таза PT ($3,9^\circ$) обуславливала сочетание высоких значений SS ($45,0^\circ$) и GLL ($-65,0^\circ$) с низкими параметрами PI ($48,9^\circ$).

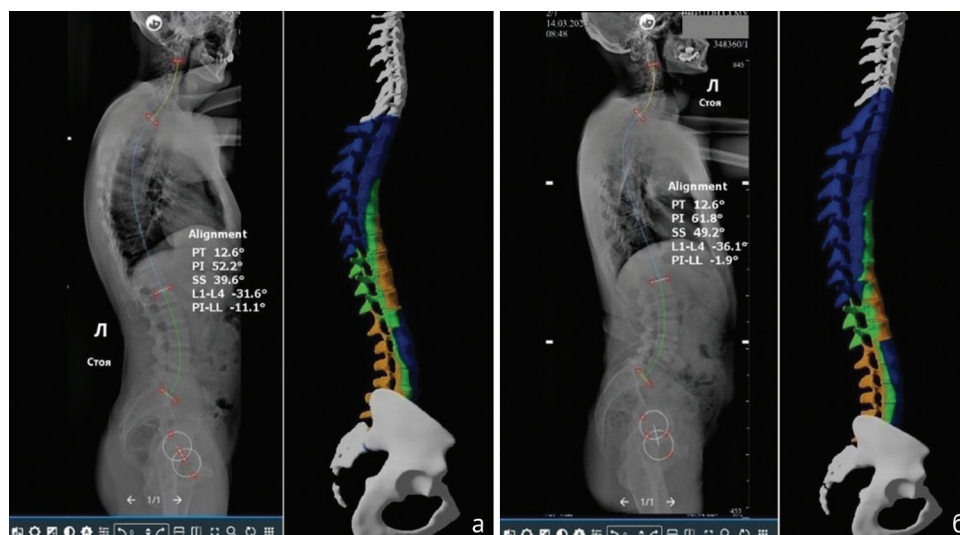


Рис. 3. Измерение сагиттальных параметров (Surgimar 2.3.2.1.) и 3D модель: а — добровольца с ПТК III типа; б — добровольца с ПТК IIIA типа

Трехмерная модель IV (рис. 4) типа представлена гармоничным гиперизогнутым ПТК с сегментарным переразгибанием поясничного отдела. Большая величина PI ($61,8^\circ$), характерная для данного сагиттального морфотипа, служила детерминантой большого наклона крестца SS ($49,2^\circ$) и высокостепенно-го GLL ($-69,8^\circ$), протяженного LLA (МПД L2–L3; NLL — 5,5 позвонков) поясничного лордоза.



Рис. 4. Измерение сагиттальных параметров (Surgimap 2.3.2.1.) и 3D модель добровольца с ПТК IV типа

При этом LTA ($-1,8^\circ$) закономерно характеризовалась близкими к 0 значениями, а PT ($12,6^\circ$) находился в рамках средних значений нормального диапазона ($0-20^\circ$).

Разработанные КЭ-модели пяти сагиттальных типов ПТК (по Roussouly) позволили исследовать и охарактеризовать их напряженно-деформированное состояние в условиях осевой нагрузки. В качестве граничного условия были фиксированы все узлы нижней поверхности КЭ-модели позвонка LV.

С помощью метода КЭ определены цветовые карты напряженно-деформированного состояния пяти морфотипов позвоночника. По результатам применения предложенного метода для 3D-моделей позвоночного столба определены различные зоны напряженно-деформированного состояния позвонков: красный цвет соответствовал зоне максимальных напряжений позвонков; синий цвет характеризовал минимальные напряжения позвонков; цветовой переход обозначил воздействие напряжений на соседние позвонки.

В условиях осевой нагрузки модель I типа показала наибольшие эквивалентные напряжения по Мизесу в груднопоясничном отделе (рис. 2, а). Наиболее нагруженными оказались тела и МПД ThX–LI позвонков (2,961 МПа). В поясничном отделе наибольшие напряжения возникали на задних опорных структурах (остистые отростки, суставные отростки, ножки) а также на дорзальной части тел нижних поясничных позвонков (LIV–SI) (2,515 МПа).

Модель II типа при компрессионной нагрузке демонстрировала наибольшие эквивалентные напряжения в передних опорных структурах (тела позвонков и МПД) грудного и поясничного отделов (рис. 2, б). Поле напряжений неравномерно на протяжении указанной области, при этом наибольшие значения отмечены на уровне ThXII–LI (3,082 МПа) и LIV–LV (3,120 МПа). Задние опорные структуры позвоночника второго типа, как показывает исследование, не испытывают существенных нагрузок (0,650 МПа).

Третий тип ввиду своей геометрической сбалансированности характеризуется биомеханической стабильностью (рис. 3, а). Наиболее нагруженная зона отмечена в передних отделах груднопоясничных позвонков и МПД (ThXI–LII), а также на протяжении поясничного отдела (LI–SI): преимущественно задняя треть тел позвонков их ножки и фасеточные суставы (1,720 МПа). Тем не менее, уровень напряжений характеризовался существенно меньшими значениями по сравнению с I и II морфотипами по Roussouly (1,431 МПа).

Повышенный уровень напряжений при IIIA типе имел локализацию, характерную для III типа, однако отличался большей протяженностью границ (рис. 3, б). В частности, в груднопоясничном отделе она охватывала область с ThIX по LII позвонков, а в поясничном распространялась на задние отделы тел LIII–LV позвонков. Также следует отметить напряжения, которые превышали таковые при III типе, как в грудном (1,811 МПа), так и в поясничном отделах (1,650 МПа).

Модель IV типа демонстрировала биомеханику гиперизогнутого позвоночного столба (рис. 4). В грудном отделе при осевых нагрузках выявлены зоны с умеренным уровнем эквивалентных напряжений (2,743 МПа) по передней поверхности тел (передняя половина тел и МПД) ThIII–ThXI позвонков. Наиболее нагруженным оказался поясничный отдел, а именно задние опорные структуры LI–SI позвонков, при этом величины напряжений на остистых отростках и суставных отделах дуг имели значения, сходные с I типом (3,232 МПа).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается существенный прогресс в изучении сагиттальной морфологии и биомеханики ПТК, оценка которых становится рутинной процедурой в диагностике и лечении различной патологии позвоночника [21]. Рядом исследователей подтверждена вариативность профильной геометрии ПТК у здоровых лиц, обосновано наличие четырех типов (с пятым подтипом в пересмотренной классификации) его нормальной профильной конфигурации и доказана типоспецифичность заболеваний. Современной тенденцией является использование воспроизводимых и доступных методик моделирования ПТК с целью объективизации причин его дегенеративной патологии [22]. Наиболее распространенным методом изучения биомеханики позвоночника *in silico* служит КЭ-моделирование [23]. В литературных источниках все чаще публикуют результаты различного рода испытаний, проведенных на математических моделях позвоночного столба с целью подтверждения выводов аналитических исследований [24, 25].

В настоящем эксперименте предпринята попытка изучить механические характеристики параметрических КЭ-моделей четырех классических типов ПТК и ретровертированного варианта III морфотипа, построенных на основе КТ позвоночника здоровых испытуемых со средними значениями сагиттальных параметров. Полученные результаты продемонстрировали значимое влияние профильной конфигурации пяти моделей ПТК на их сагиттальную биомеханику, что проявлялось различной реактивностью матрицы жесткости КЭ в условиях аксиальной компрессионной нагрузки. Следует отметить, что данные, полученные при изучении напряженно-деформированного состояния разработанных моделей, в большинстве случаев подтвердили теоретические закономерности, сформулированные ранее [7]. В частности, с позиции, представленной Р. Roussouly концепции «контактной силы», гиполордотическая форма поясничного отдела позвоночника рассматривается в качестве основного предиктора дегенерации МПД. Последующие клинические исследования неоднократно подтвердили тот факт, что для лиц с дискогенной патологией характерны низкие значения PI, соответствующие гиполордозу [26, 27]. Изучение деформативно-прочностных свойств КЭ-моделей с низким PI (I и II тип) выявило зоны наибольших эквивалентных напряжений в телах позвонков и МПД преимущественно грудопоясничного (I тип — ThX–LI; II тип ThXII–LI) и поясничного (I тип — LIV–SI; II тип LIV–LV) отделов. Таким образом, можно сказать, что в условиях ориентации замыкательных пластин позвонков в плоскости максимально приближенной к горизонтальной, вектор гравитационной нагрузки воздействует перпендикулярно им, увеличивая тем самым перегрузку МПД. Тем не менее, следует отметить значимые напряжения на задних опорных структурах (остистые отростки, суставные отростки, ножки) в КЭ-модели I типа. Данные особенности обусловлены коротким гиперизогнутым лордозом, когда вектор биомеханического аксиального воздействия смещается на заднюю опорную колонну. В литературе имеются данные, согласующиеся с нашими выводами, в частности В. Müller проанализировал комплексные нагрузки на 28 КЭ-моделях поясничного отдела позвоночника и указал, что при гиполордотичном поясничном отделе сила сжатия воздействует преимущественно на МПД, напротив, при высоких значениях LL ее влиянию в большей степени подвержены фасеточные суставы [28]. Значимое воздействие гравитационной нагрузки на задние опорные структуры поясничного отдела позвоночника в условиях гиперлордоза подтверждают результаты, полученные нами при изучении напряженно-деформированного состояния КЭ-модели IV морфотипа. Помимо этого, область повышенных эквивалентных напряжений этой модели определена в телах и МПД на уровне грудного гиперкифоза (ThIII–ThXI). Интерпретируя биомеханику локальных напряжений гиперизогнутого поясничного отдела, Р. Roussouly отметил, что распределение КС зависит от величины PI [7]. Чем выше значения PI, тем более наклонную ориентацию имеют позвонки, составляющие нижнюю дугу поясничного лордоза, что в свою очередь способствует распределению гравитационной нагрузки параллельно замыкательным пластинам позвонков. В данных условиях давление на МПД уменьшается, а фасеточные суставы подвергаются комбинированному воздействию: осевому (ввиду гиперэкстензии) и сдвиговому (за счет скользящей силы). С другой стороны, изучение КЭ-моделей III и IIIA типов не выявило зон механических перегрузок эквивалентных I, II и IV типам, что характеризует их геометрическую сбалансированность и биомеханическую гармоничность. Зоны умеренных напряжений как при III, так и при IIIA типе локализовались в телах и МПД грудопоясничного отдела, а также на задних опорных структурах поясничного отдела КЭ-моделей. В этой связи следует отметить ряд созвучных исследований, в которых авторы оценили напряжения и результирующие деформации вдоль позвоночного столба с помощью геометрически персонализированных КЭ-моделей и пришли к выводу, что величина PI тесно взаимосвязана с распределением сил нагрузки: при гиполордотичной форме напряжение распределяется равномерно вдоль всего позвоночника; в то время как при нормальной и гиперлордотичной конфигурации концентрация нагрузки наблюдается в основном вокруг нижней части позвоночного столба (LIII–LV) [29, 30].

Таким образом, профильная конфигурация ПТК оказывает ключевое влияние на сегментарное распределение гравитационной силы, а, следовательно, определяет специфичность сагиттальной биомеханики позвоночника, его устойчивость к динамическим нагрузкам и склонность к различной

дегенеративной патологии. Как показало исследование, наиболее сбалансированными являются III и IIIA типы, при гиполордотичной форме (I и II тип) перегружаются преимущественно передние структуры позвонков, в том числе МПД, а в случае гиперлордоза (IV тип) или локальной гиперэкстензии (I тип) — задние опорные структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый алгоритм КЭ-моделирования позволяет *in silico*, с высокой воспроизводимостью результатов, оценить напряженно-деформированное состояние различных структур позвоночного столба. Выполненный таким образом КЭ-анализ трехмерных реалистичных моделей ПТК, построенных с учетом геометрических параметров пяти морфологических типов по Roussouly, продемонстрировал неоднозначность их сагиттальной биомеханики. Наиболее гармоничное распределение эквивалентных напряжений характерно для III и IIIA морфотипов, тогда как гипо- (I и II тип) и гиперлордотичная (IV тип) формы ПТК способствовали типоспецифичной перегрузке различных участков позвоночника. В этой связи анатомо-конституциональные особенности позвоночного столба можно считать одним из основных факторов, обуславливающих его устойчивость к динамическим нагрузкам и склонность к различной дегенеративной патологии.

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали форму информированного согласия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Diebo BG, Varghese JJ, Lafage R, et al. Sagittal alignment of the spine: What do you need to know? *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;139:295-301. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.10.024.
2. Le Huec JC, Saddiki R, Franke J, et al. Equilibrium of the human body and the gravity line: the basics. *Eur Spine J.* 2011;20(Suppl 5):558-563. doi: 10.1007/s00586-011-1939-7.
3. Hasegawa K, Okamoto M, Hatsushikano S, et al. Standing sagittal alignment of the whole axial skeleton with reference to the gravity line in humans. *J Anat.* 2017;230(5):619-630. doi: 10.1111/joa.12586.
4. Duval-Beaupère G, Schmidt C, Cosson P. A Barycentremetric study of the sagittal shape of spine and pelvis: the conditions required for an economic standing position. *Ann Biomed Eng.* 1992;20(4):451-62. doi: 10.1007/BF02368136.
5. Berthonnaud E, Dimnet J, Roussouly P, Labelle H. Analysis of the sagittal balance of the spine and pelvis using shape and orientation parameters. *J Spinal Disord Tech.* 2005;18(1):40-47. doi: 10.1097/01.bsd.0000117542.88865.77.
6. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Dimnet J. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(3):346-53. doi: 10.1097/01.brs.0000152379.54463.65.
7. Roussouly P, Pinheiro-Franco JL. Biomechanical analysis of the spino-pelvic organization and adaptation in pathology. *Eur Spine J.* 2011;20 Suppl 5(Suppl 5):609-18. doi: 10.1007/s00586-011-1928-x.
8. Naoum S, Vasiladias AV, Koutserimpas C, et al. Finite Element Method for the Evaluation of the Human Spine: A Literature Overview. *J Funct Biomater.* 2021;12(3):43. doi: 10.3390/jfb12030043.
9. Коссович Л.Ю., Харламов А.В., Лысункина Ю.В., Шульга А.Е. Математическое моделирование и прогнозирование эффективности оперативного лечения в хирургии позвоночно-тазового комплекса. *Вестник Самарского государственного технического университета. Серия «Физико-математические науки».* 2019;23(4):744-755. doi: https://doi.org/10.14498/vsgtu1702.
10. Zhang S, Bai T, Zhang X, et al. Application of Finite Element Analysis in Biomechanical Research of Degenerative Diseases of Lumbar Spine. *JBM.* 2022;(10):21-33. doi: 10.4236/jbm.2022.103004.
11. Kudo N, Yamada Y, Xiang X, et al. Concept of mathematical modeling of lumbar and thoracic spine based on elastic beam theory. *JBSE.* 2022;17(2):21-00331. doi: 10.1299/jbse.21-00331.
12. Sciortino V, Pasta S, Ingrassia T, Cerniglia D. On the Finite Element Modeling of the Lumbar Spine: A Schematic Review. *Appl Sci.* 2023;13(2):958. doi:10.3390/app13020958.
13. Cho PG, Yoon SJ, Shin DA, Chang MC. Finite Element Analysis of Stress Distribution and Range of Motion in Discogenic Back Pain. *Neurospine.* 2024;21(2):536-543. doi: 10.14245/ns.2347216.608.
14. Колмакова Т.В., Рикун Ю.А. Исследование деформационного поведения межпозвоночного диска при наклоне сегмента позвоночника. *Вестник Бурятского государственного университета: Математика, информатика.* 2017;(2):54-60.
15. Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г.П. Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации. В кн.: *Проблемы космической биологии.* М.: Наука; 1994;74:192-212.
16. Березовский В.А., Колотило Н.Н. *Биофизические характеристики тканей человека: справочник.* Киев; Наук. Думка: 1990:224.
17. Чумаченко Е.Н., Логашина И.В. Расчет напряженно-деформированного состояния двигательного сегмента позвоночника при нагрузках. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2014;48(5):51-57.
18. Tan SH, Teo EC, Chua HC. Quantitative three-dimensional anatomy of cervical, thoracic and lumbar vertebrae of Chinese Singaporeans. *Eur Spine J.* 2004;13(2):137-146. doi: 10.1007/s00586-003-0586-z.
19. Berry JL, Moran JM, Berg WS, Steffee AD. A morphometric study of human lumbar and selected thoracic vertebrae. *Spine (Phila Pa 1976).* 1987;12(4):362-367. doi: 10.1097/00007632-198705000-00010.
20. Laouissat F, Sebaaly A, Gehrchen M, Roussouly P. Classification of normal sagittal spine alignment: refounding the Roussouly classification. *Eur Spine J.* 2018;27(8):2002-2011. doi: 10.1007/s00586-017-5111-x.
21. Abelin-Genevois K. Sagittal balance of the spine. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021;107(1S):102769. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102769.
22. Galbusera F, Brayda-Bruno M, Costa F, Wilke HJ. Numerical evaluation of the correlation between the normal variation in the sagittal alignment of the lumbar spine and the spinal loads. *J Orthop Res.* 2014;32(4):537-544. doi: 10.1002/jor.22569.
23. Wang W, Pei B, Wu S, et al. Biomechanical responses of human lumbar spine and pelvis according to the Roussouly classification. *PLoS One.* 2022;17(7):e0266954. doi: 10.1371/journal.pone.0266954.
24. Bassani T, Casaroli G, Galbusera F. Dependence of lumbar loads on spinopelvic sagittal alignment: An evaluation based on musculoskeletal modeling. *PLoS One.* 2019;14(3):e0207997. doi: 10.1371/journal.pone.0207997.
25. Remus R, Selkmann S, Lipphaus A, et al. Muscle-driven forward dynamic active hybrid model of the lumbosacral spine: combined FEM and multibody simulation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1223007. doi: 10.3389/fbioe.2023.1223007.

26. Cosgun Z, Dagistan E, Dagistan Y. Effects of sagittal balance differences on spondylolisthesis. *Acta Ortop Bras.* 2019;27(2):120-123. doi: 10.1590/1413-785220192702205665.
27. Yüksel S, Özmen E, Barış A, et al. Publication Trends in the Pelvic Parameter Related Literature between 1992 and 2022 : A Bibliometric Review. *J Korean Neurosurg Soc.* 2024;67(1):50-59. doi: 10.3340/jkns.2023.0047.
28. Müller A, Rockenfeller R, Damm N, et al. Load Distribution in the Lumbar Spine During Modeled Compression Depends on Lordosis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:661258. doi: 10.3389/fbioe.2021.661258.
29. Naserkhaki S, Jaremko JL, El-Rich M. Effects of inter-individual lumbar spine geometry variation on load-sharing: Geometrically personalized Finite Element study. *J Biomech.* 2016;49(13):2909-2917. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.06.032.
30. Filardi V, Simona P, Cacciola G, et al. Finite element analysis of sagittal balance in different morphotype: Forces and resulting strain in pelvis and spine. *J Orthop.* 2017;14(2):268-275. doi: 10.1016/j.jor.2017.03.007.

Статья поступила 09.01.2025; одобрена после рецензирования 18.02.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 09.01.2025; approved after reviewing 18.02.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах

Алексей Евгеньевич Шульга — кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
doc.shulga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8476-0231>;

Владимир Юрьевич Ульянов — доктор медицинских наук, заместитель директора, доцент,
v.u.ulyanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>;

Юлия Юрьевна Рожкова — начальник отдела, rozhkova280586@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9506-5234>;

Станислав Дмитриевич Шувалов — врач-нейрохирург, shuvalov.stan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8095-9398>.

Information about authors:

Alexey E. Shulga — Candidate of Medical Sciences, Research Fellow,
doc.shulga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8476-0231>;

Vladimir Yu. Ulyanov — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director, Assistant Professor,
v.u.ulyanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>;

Yuliya Yu. Rozhkova — Head of Department, rozhkova280586@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9506-5234>;

Stanislav D. Shuvalov — Neurosurgeon, shuvalov.stan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8095-9398>.

Научная статья

УДК [616.718.5/.6-007.24-089.227.84:004.9]-089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-307-313>

Анализ микробного пейзажа у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава

А.М. Ермаков, Н.А. Богданова, Е.Л. Матвеева✉, А.Г. Гасанова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Леонидовна Матвеева, matveevan@mail.ru

Аннотация

Введение. Концепция патогенеза перипротезной инфекции (ППИ) заключается в способности патогенных микроорганизмов колонизировать поверхности имплантатов, инфицирование которых осуществляется во время операции или гематогенной диссеминации бактерий. Это раскрывает причину неудовлетворительных результатов лечения ППИ. Микробиологическая идентификация вида возбудителя является золотым стандартом в диагностике ППИ.

Цель работы — определить характер микробиологического пейзажа у пациентов с инфекцией, ассоциированной с ортопедическими имплантами тазобедренного сустава.

Материалы и методы. Выполнен анализ ревизионных вмешательств (n = 294) по поводу ППИ тазобедренного сустава. В 2010–2021 гг. прооперировано 147 пациентов: 82 (56 %) мужчины и 65 (44 %) женщин. Свищевая форма ППИ отмечена у 105 (71 %), отек и гиперемия области послеоперационного шва — у 29 (20 %), открытые раны — у 13 (9 %) пациентов. Объектом исследования служили образцы костных и мягких тканей, полученные при иссечении инфицированного сустава, а также удаленные элементы эндопротеза. Посев производили на плотные питательные среды. Изучая бактериальные культуры, их идентифицировали общепринятыми методами, используя бактериологические анализаторы ТВ Expression (BioMerieux, Франция) и Walk Away 40 (США).

Результаты. У подавляющего большинства пациентов (93 %) установлена этиология перипротезной инфекции, у остальных пациентов определить возбудителей не удалось. Бактериологический анализ выявил микробные ассоциации у 31 % больных, грамположительную микрофлору у 52 % и грамотрицательную микрофлору — у 10 %.

Обсуждение. Наиболее распространенными видами микроорганизмов являются грамположительные бактерии с тенденцией роста резистентных штаммов. Выделение грамотрицательных бактерий при инфицировании суставов наблюдается значительно реже. Результаты демонстрируют изолированную грамотрицательную культуру в 10 % случаев. Полимикробная инфекция является второй по частоте встречаемости (31 %) причиной инфицирования протезированного сустава. Микробные ассоциации встречаются в 10–45 % случаев, такая клиническая ситуация на старте лечения усложняет эмпирический выбор препаратов для антибактериальной терапии.

Заключение. Микробиологическое исследование позволило установить этиологию инфекционного процесса у 93 % пациентов. Более чем в половине случаев (52 %) причиной возникновения имплант-ассоциированной инфекции являются грампозитивная микрофлора, а 31 % случаев — и микробные ассоциации. Рецидивы инфекционного процесса в 41 % случаев отмечены у больных с полимикробным пейзажем.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, микрофлора, воспаление, эндопротезирование

Для цитирования: Ермаков А.М., Богданова Н.А., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Анализ микробного пейзажа у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):307-313. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-307-313.



Analysis of the microbial landscape in patients with periprosthetic infection of the hip joint

A.M. Ermakov, N.A. Bogdanova, E.L. Matveeva✉, A.G. Gasanova

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Elena L. Matveeva, matveevan@mail.ru

Abstract

Introduction The concept of the pathogenesis of periprosthetic joint infection (PJI) is the ability of pathogenic microorganisms to colonize the surfaces of implants, which are infected during the surgery or by hematogenous dissemination of bacteria. It causes poor results of PJI treatment. Microbiological identification of pathogen species is the gold standard in the diagnosis of PJI.

Purpose To assess the etiology of the infectious process in patients with periprosthetic hip joint infection.

Methods The study analyzed revision interventions ($n = 294$) for PJI of the hip joint performed within the period from 2010 throughout 2021. A total of 147 patients were operated on: 56 % ($n = 82$) were men and 4 % ($n = 65$) were women. At the time of hospitalization, the fistula PJI type was diagnosed in 71 % ($n = 105$); 20 % ($n = 29$) had edema and hyperemia of the postoperative suture area, and 9 % ($n = 13$) of cases had open wounds. The object of the study was bone and soft tissue samples obtained during excision of the infected material, as well as removed implant components. Cultures were grown on dense nutrient media. Bacterial cultures were identified by generally accepted methods using TB Expression (BioMerieux, France) and Walk Away 40 (USA) bacteriological analyzers.

Results The etiology of periprosthetic infection was identified in the majority of patients (93 %), while pathogens could not be detected in the remaining cases. Bacteriological analysis revealed microbial associations in 31 % of patients, gram-positive microflora in 52 % of patients, and gram-negative microflora in 10 %.

Discussion The most common types of microorganisms are gram-positive bacteria with a tendency for resistant strains to grow. Gram-negative bacteria are isolated in joint infection, but less frequently. The results demonstrate isolated gram-negative cultures in 10 % of cases. The second most common cause of periprosthetic joint infection is polymicrobial infection, which was detected in 31 % of cases. Microbial associations occur in 10–45 % of cases; such a clinical situation at the start of treatment complicates the empirical choice of drugs for antibacterial therapy.

Conclusions Microbiological study allowed identification of the etiology of the infectious process in 93 % of patients. In more than half of the cases (52 %), the cause of implant-associated infection is gram-positive microflora, and in 31 % of cases are microbial associations. Reinfection was noted in 41 % of cases in polymicrobial patients.

Keywords: periprosthetic infection, microflora, inflammation, arthroplasty, revision

For citation: Ermakov AM, Bogdanova NA, Matveeva EL, Gasanova AG. Analysis of the microbial landscape in patients with periprosthetic infection of the hip joint. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):307-313. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-307-313.

ВВЕДЕНИЕ

Концепция патогенеза перипротезной инфекции (ППИ) строится на динамическом равновесии взаимодействия импланта и иммунной системы человека [1]. Засев имплантов патогенными микроорганизмами осуществляется либо во время операции, либо при гематогенной диссеминации бактерий [2–6]. Многие бактерии формируют биопленки на металлических и полиэтиленовых поверхностях компонентов эндопротезов [2, 7–9]. Эта способность микроорганизмов (так называемых сесильных форм) обеспечивает их персистенцию и выживаемость в госпитальной среде. Кроме того, бактерии, устойчивые к противомикробным препаратам, оказываются устойчивы к ним и в форме биопленок, и в этом виде они становятся наименее уязвимыми для действия антибиотиков. [10, 11]. Длительное заживление послеоперационных костных ран зачастую связано с проникновением патогенов и возникновением в костной ткани микроабсцессов, колонизацией остеобластов [12–14]. Вместе с тем, существуют трудноизлечимые виды возбудителей ППИ, такие как штаммы стафилококков, резистентные к антибактериальным препаратам трех и более классов, фторхинолон-резистентные и карбапенем-резистентные грамотрицательные микроорганизмы, грибковая микрофлора [2, 15, 16]. Все вышеперечисленные факторы раскрывают причину неудовлетворительных результатов лечения ППИ и подчеркивают необходимость определения этиологии патологического процесса.

Микробиологическая диагностика осуществляется методом выделения и идентификации возбудителя после забора материала из нескольких наиболее контаминированных пораженных тканей [17]. Для деструкции биопленки осуществляют обработку ультразвуком удаленных компонентов эндопротеза, с этой же целью возможно применение раствора дитиотреитола [18–21]. Время инкубации биопленочных бактерий составляет 14–21 день, что ведет к их более высокой выживаемости, в сравнении с моноинфекциями, у которых инкубационный период составляет 5–14 суток [22].

Цель работы — определить характер микробиологического пейзажа у пациентов с инфекцией, ассоциированной с ортопедическими имплантами тазобедренного сустава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на материале, полученном от 147 пациентов (56 % мужчин и 44 % женщин) после ревизионных операций по поводу перипротезной инфекции тазобедренного сустава. Возраст пациентов составил ($54,7 \pm 12,7$) г. Число образцов исследования — 294. У 105 (71 %) пациентов наблюдали свищевую форму ППИ сустава, у 29 (20 %) отмечали гиперемию, отек в области послеоперационного шва, в 13 (9 %) случаях имелись открытые раны. У 28 (19 %) пациентов наблюдали острое течение инфекционного процесса (продолжительность инфекции в среднем 21,8 дн., Ме — 22; 95 % ДИ от 19,7 до 24,0) и у 119 (81 %) — хроническое (продолжительность инфекции в среднем 26,3 мес., Ме — 13; 95 % ДИ от 20,5 до 32,3).

В 114 (78 %) случаях гнойно-воспалительное осложнение развилось после первичного эндопротезирования и лишь в 33 (22 %) случаях — после ревизионного вмешательства. Лечебный процесс в значительной степени усложняло тяжелое коморбидное состояние пациентов по шкале ASA (*англ.*: American Society of Anesthesiology), выявленное у 82 (56 %) больных.

Объектом исследования служили образцы костных и мягких тканей, полученных при иссечении инфицированного сустава, а также удаленные элементы эндопротеза пациентов с ППИ тазобедренного сустава. На основе рекомендованных методов, посев производили на плотные питательные среды (желчно-солевой агар, агар Сабуро, среда Левина, колумбийский агар и питательный агар с 5 % бараньей крови). Образцы помещали в термостат и инкубировали при 37 °C в течение 24–48 ч. Подсчитывали количество колоний в чашках Петри, полученный результат переводили в десятичный логарифм, выражая в КОЕ/мл. Для создания анаэробных условий использовали газогенераторные пакеты «Анаэрогаз», выращивая грибковую флору в течение 5 сут. при температуре 30 °C.

Изучая бактериальные культуры, их идентифицировали общепринятыми методами, а также используя бактериологические анализаторы TB Expression (BioMerieux, Франция) и Walk Away 40 (США).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Statistica for Windows, v. 13.0 (Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Для характеристики микробиологического спектра выполнены процентные расчеты. Описательные статистические результаты представляли собой среднее значение $\pm$ стандартная ошибка (SE) для количественных данных. Распределение данных анализировали с помощью тестов нормальности Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Сравнение между несвязанными выборками проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В интраоперационном биологическом материале выделено 196 штаммов патогенных микроорганизмов, спектр которых представлен на рис. 1. Доминирование семейства *Staphylococcaceae* было отмечено в 64 % случаев, значительную часть выделенных штаммов составляли также *Enterobacteriaceae* (10 %), *Enterococcaceae* (9 %) и *Pseudomonadaceae* (9 %).

В 39 наблюдениях (20 %) выявлены MRSA и MRSE, в 17 (9 %) — *P. aeruginosa* (рис. 1).

Идентификация микроорганизмов для верификации таксономической принадлежности патогенных бактерий показала, что среди выделенных и идентифицированных бактерий основную часть микрофлоры составило семейство *Staphylococcaceae* с преобладанием штаммов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*.

У 137 пациентов (93 %) микрофлора идентифицирована, однако у 10 пациентов идентифицировать возбудителей не удалось. У 76 пациентов (52 %) определяли изоляты грамположительной микрофлоры, у 15 пациентов (10 %) — грамотрицательная микрофлора в монокультуре. У 46 пациентов (31 %) наблюдали наличие микробных ассоциаций (рис. 2).

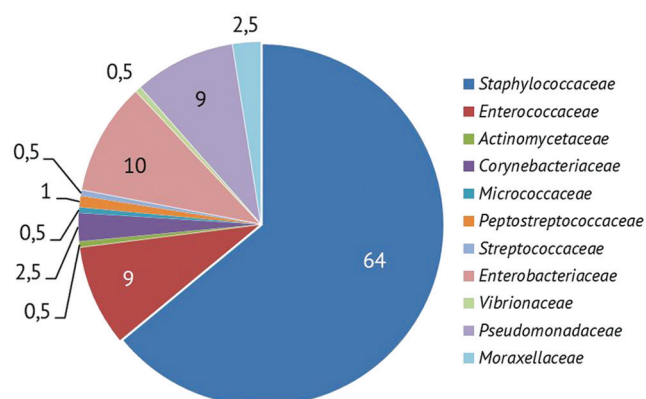


Рис. 1. Спектр возбудителей ППИ тазобедренного сустава



Рис. 2. Выявленные микрофлоры

Следует отметить, что в 22 % случаев, т.е. у 17 из 76 пациентов с изолированной грамположительной микрофлорой (доминирующим штаммом золотистого, а также эпидермального стафилококком) произошел рецидив гнойно-воспалительного процесса. Повторное нагноение у 15 пациентов с грамотрицательной микрофлорой (представленной преимущественно штаммами *Pseudomonas aeruginosa*) отмечено только в двух случаях (13 %). Наиболее часто в составе полимикробной инфекции выделялись семейства *Staphylococcaceae* (78 %), *Enterobacteriaceae* (28 %), *Enterococcaceae* (26 %), *Pseudomonadaceae* (15 %) и *Moraxellaceae* (6,5 %).

Очевидно в результате предшествующей терапии антибактериальными препаратами, у пациентов с ППИ достаточно распространены и занимают второе место после грампозитивной микрофлоры полимикробные ассоциации. Микробная ассоциация из двух агентов выявлена у 34 пациентов (74 %), из трех агентов — у 11 (24 %). Рост четырех микроорганизмов выявлен у одного больного.

Общее количество пациентов с рецидивом инфекционного процесса при наличии микробных ассоциаций составило 19 человек (41 % наблюдений), что было самым высоким числом осложнений. С целью купирования воспалительного процесса шести пациентам с рецидивированием инфекции проводили повторную хирургическую обработку, восьми пациентам осуществили замену спейсера, остальным — резекционную артропластику.

При не идентифицированном составе микрофлоры у двух из 10 пациентов произошло повторное нагноение в период нахождения в стационаре. Этим пациентам проведено двухэтапное ревизионное вмешательство.

Сравнительная оценка результатов интраоперационного исследования микробиологического спектра возбудителей у пациентов с острой и хронической формами имплант-ассоциированной инфекции представлена на рис. 3.

В структуре оперативных вмешательств по поводу ППИ у 28 (19 %) пациентов манифестация инфекции составила 22 дн. (МКИ-17 — 27,5 дн.), а у 119 пациентов продолжительность гнойного процесса составила 26 мес. (8–35 мес.).

В структуре микробного пейзажа пациентов с острой и хронической формами инфекционного процесса вклад изолированной грамположительной (44 % и 55 %) и грамотрицательной (7 % и 10 %) микрофлоры был сопоставим (рис. 3). Однако отмечено, что микробные ассоциации и MRSE штаммы статистически значимо ($p < 0,05$) чаще встречались у пациентов с острой формой инфекционного процесса. Метициллин-резистентные штаммы эпидермального стафилококка являлись причиной развития острого инфекционного процесса практически в каждом третьем случае (29 %). В целом, рецидив случился у 7 (25 %) пациентов с острым и у 39 (33 %) пациентов с хроническим вариантом течения инфекционного процесса ППИ.



Рис. 3. Микробиологическая характеристика посевного материала больных с острой и хронической формами ППИ тазобедренного сустава

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая микробный пейзаж пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией, следует заметить, что клетки микроорганизмов, особенно в условиях биопленок, приобретают все более выраженную резистентность к противомикробным препаратам. Это, в свою очередь, требует новых подходов к оценке рисков и лечению инфекционного процесса, развившегося после эндопротезирования тазобедренных суставов. В течение всего срока нахождения в организме ортопедического импланта сохраняется риск развития ППИ, основными возбудителями которой являются грамположительные бактерии (чаще всего золотистый и эпидермальный стафилококки), характеризующиеся ростом резистентных штаммов [23–26]. Отсутствие мишеней для проявления действия антимикробной терапии у многих грамположительных микроорганизмов приводит к отсутствию контроля над резистентными штаммами, вызывая закономерную тревогу лечащих врачей, что нашло свое отражение, как в отечественных, так и в зарубежных публикациях [27–30].

Второй по значимости этиологической причиной нагноения эндопротезов является полимикробная инфекция. Частота встречаемости полимикробной инфекции имеет тенденцию к росту, мы наблюдали ее в 31 % случаев. Полимикробная инфекция у наших пациентов представлена предсказуемым спектром: *Staphylococcaceae* — 78 %, *Enterobacteriaceae* — 28 %, *Enterococcaceae* — 26 %, *Pseudomonadaceae* — 15 % и *Moraxellaceae* — 6,5 %. Такая клиническая ситуация усложняет выбор адекватного режима антибиотикотерапии и, зачастую, приводит к худшим исходам в сравнении с ППИ с мономикробной микрофлорой, что отмечалось и в литературных источниках [31, 32]. Ряд исследователей указывают на необходимость учитывать экспрессию патогенности микроорганизмов, а также их способность к биопленкообразованию [33–37], в связи с чем определение спектра возбудителей ППИ приобретает большое значение.

У больных в нашем исследовании не выявлена грибковая микрофлора, но в зарубежных публикациях уделяется внимание грибковым инфекциям, которые встречаются в 1–4 % случаев, подавляющую их часть (80 %) составляют грибы рода *Candida* [38, 39]. Данная проблема характерна для иммунокомпрометированных больных [40, 41].

Проведенное микробиологическое исследование перипротезных тканей выявило этиологию инфекционного процесса в подавляющем большинстве (93 %) исследованных случаев. Наиболее частой причиной неидентификации возбудителя, очевидно, являлся прием антибактериальных препаратов до обнаружения патогена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущественной причиной развития ППИ являются грампозитивная микрофлора и микробные ассоциации. Достоверные различия у больных с острым и хроническим типом ППИ отмечались по уровню микробных ассоциаций и присутствию штаммов MRSE с трендом на доминирование в группе с острым характером воспаления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Источник финансирования. Работа проведена на базе и при поддержке ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России. Финансовой поддержки со стороны кампаний — производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (протокол от 28.04.2022 № 1(71)).

Информированное согласие не требуется.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(6):1045-1063. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.003.
- Шералиев Т.В., Федоров Е.А., Гольник В.Н., Павлов В.В. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава: особенности современной этиологии, проблемы и перспективы диагностики: монография. Красноярск: Научно-инновационный центр; 2021:230. doi: 10.12731/978-5-907208-50-6.
- Bertani A, Drouin C, Demortière E, et al. A prosthetic joint infection caused by *Streptococcus pneumoniae*: a case report and review of the literature. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2006 Oct;92(6):610-614. (In French) doi: 10.1016/s0035-1040(06)75921-9.
- Zeller V, Lavigne M, Leclerc P, et al. Group B streptococcal prosthetic joint infections: a retrospective study of 30 cases. *Presse Med*. 2009;38(11):1577-1484. doi: 10.1016/j.lpm.2009.02.026.
- Винклер Т., Трампуз 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.
- Renaud A, Lavigne M, Vendittoli PA. Periprosthetic joint infections at a teaching hospital in 1990-2007. *Can J Surg*. 2012;55(6):394-400. doi: 10.1503/cjs.033610.
- Афиногенова А.Г. Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. *Травматология и ортопедия России*. 2011;17(3):119-125. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-119-125.
- Божкова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2011;17(3):126-136. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-126-136.
- Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol*. 1988-1989;14(3-4):205-224.
- Gonzalez Moreno M, Trampuz A, Di Luca M. Synergistic antibiotic activity against planktonic and biofilm-embedded *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(11):3085-3092. doi: 10.1093/jac/dkx265.
- Molina-Manso D, del Prado G, Ortiz-Pérez A, et al. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(6):521-523. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.018.
- Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining "biofilm", "acute vs. chronic osteomyelitis", "the immune proteome" and "local antibiotic therapy". *Bone Res*. 2019;7:20. doi: 10.1038/s41413-019-0061-z.
- Garzoni C, Kelley WL. Return of the Trojan horse: intracellular phenotype switching and immune evasion by *Staphylococcus aureus*. *EMBO Mol Med*. 2011;3(3):115-7. doi: 10.1002/emmm.201100123.
- Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, et al. Is aseptic loosening truly aseptic? *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(437):25-30. doi: 10.1097/01.blo.0000175715.68624.3d.
- Тихилов Р.М., Божкова С.А., Артюх В.А. Перипротезная инфекция в области крупных суставов конечностей. Клинические рекомендации. В кн.: *Ортопедия: клинические рекомендации*. Под ред. С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018:719-746.
- Ливенцов В.Н., Божкова А.Ю., Кочиш В.Н. и др. Трудноизлечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты санитизирующих операций. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(4):88-97. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-88-97.
- Gelalis ID, Arnaoutoglou CM, Politis AN, et al. Bacterial wound contamination during simple and complex spinal procedures. A prospective clinical study. *Spine J*. 2011;11(11):1042-1048. doi: 10.1016/j.spinee.2011.10.015.
- Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, et al. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2012;35(10):923-934. doi: 10.5301/ijao.5000168.
- Schmolders J, Hischebeth GT, Friedrich MJ, et al. Evidence of MRSE on a gentamicin and vancomycin impregnated polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement spacer after two-stage exchange arthroplasty due to periprosthetic joint infection of the knee. *BMC Infect Dis*. 2014;14:144. doi: 10.1186/1471-2334-14-144.
- Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, et al. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res*. 2011;29(4):617-522. doi: 10.1002/jor.21286.
- Dudareva M, Barrett L, Figtree M, et al. Sonication versus Tissue Sampling for Diagnosis of Prosthetic Joint and Other Orthopedic Device-Related Infections. *J Clin Microbiol*. 2018;56(12):e00688-18. doi: 10.1128/JCM.00688-18.
- Ji B, Xu E, Cao L, et al. The method and result analyses of pathogenic bacteria culture on chronic periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty and total hip arthroplasty. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2015;53(2):130-134. (In Chin).
- Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):20-31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
- Божкова С.А., Краснова М.В., Полякова Е.М. и др. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции. *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2014;16(2):149-156.
- Font-Vizcarra L, Tornero E, Bori G, et al. Relationship between intraoperative cultures during hip arthroplasty, obesity, and the risk of early prosthetic joint infection: a prospective study of 428 patients. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):870-875. doi: 10.5301/ijao.5000026.
- Crowe B, Payne A, Evangelista PJ, et al. Risk Factors for Infection Following Total Knee Arthroplasty: A Series of 3836 Cases from One Institution. *J Arthroplasty*. 2015;30(12):2275-2278. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.058.

27. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;461:48–53. doi: 10.1097/BLO.0b013e3181123d4e.
28. Spiegl U, Pätzold R, Friederichs J, et al. Risk factors for failed cleansing following periprosthetic delayed hip prosthesis infection. *Orthopade.* 2012 Jun;41(6):459–466. (In German) doi: 10.1007/s00132-012-1936-5.
29. Kurd MF, Ghanem E, Steinbrecher J, Parvizi J. Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(8):2060–2066. doi: 10.1007/s11999-010-1296-6.
30. Dieckmann R, Schulz D, Goshager G, et al. Two-stage hip revision arthroplasty with a hexagonal modular cementless stem in cases of periprosthetic infection. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:398. doi: 10.1186/1471-2474-15-398.
31. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(6):1397–1404. doi: 10.1007/s11999-008-0230-7.
32. Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(18):1700–1711. doi: 10.2106/JBJS.J.00756.
33. Garrido-Gómez J, Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, et al. Descriptive analysis of the economic costs of periprosthetic joint infection of the knee for the public health system of Andalusia. *J Arthroplasty.* 2013;28(7):1057–1060. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.012.
34. Padegimas EM, Maltenfort M, Ramsey ML, et al. Periprosthetic shoulder infection in the United States: incidence and economic burden. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015;24(5):741–746. doi: 10.1016/j.jse.2014.11.044.
35. Schwarz EM, Parvizi J, Gehrke T, et al. 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Research Priorities from the General Assembly Questions. *J Orthop Res.* 2019;37(5):997–1006. doi: 10.1002/jor.24293.
36. Niska JA, Meganck JA, Pribaz JR, et al. Monitoring bacterial burden, inflammation and bone damage longitudinally using optical and μ CT imaging in an orthopaedic implant infection in mice. *PLoS One.* 2012;7(10):e47397. doi: 10.1371/journal.pone.0047397.
37. Шипицына И., Осипова Е. Анализ качественного и количественного состава ассоциаций микроорганизмов, выделенных из гнойного очага, у пациентов с хроническим остеомиелитом за трехлетний период. *Гений ортопедии.* 2022;28(6):788–793. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-788-793.
38. Bori G, McNally MA, Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality? *Biomed Res Int.* 2018;2018:1412701. doi: 10.1155/2018/1412701.
39. Wiwattanawarang N. Fungal periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai.* 2014 Dec;97(12):1358–1363.
40. Jakobs O, Schoof B, Klatte TO, et al. Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia).* 2015;7(1):5623. doi: 10.4081/or.2015.5623.
41. Судницын А.С., Ключин Н.М., Мигалкин Н.С. и др. Диагностика хронического остеомиелита, осложненного микозной инфекцией. *Гений ортопедии.* 2019;25(4):528–534. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-528-534.

Статья поступила 18.12.2024; одобрена после рецензирования 28.02.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 18.12.2024; approved after reviewing 28.02.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Артем Михайлович Ермаков — доктор медицинских наук, руководитель Клиники, научный сотрудник, ema_cab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5420-4637>, SPIN-код: 9292-8469;

Наталья Александровна Богданова — заведующая лабораторией, mikrona@mail.ru;

Елена Леонидовна Матвеева — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, matveevan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7444-2077>, SPIN-код: 8195-5618;

Анна Георгиевна Гасанова — старший научный сотрудник, gasanova.08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7734-2808>, SPIN-код: 4629-2875.

Information about the authors:

Artem M. Ermakov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Clinic, Researcher, ema_cab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5420-4637>, SPIN-code: 9292-8469;

Natalia A. Bogdanova — Head of the Laboratory, mikrona@mail.ru;

Elena L. Matveeva — Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, matveevan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7444-2077>, SPIN-code: 8195-5618;

Anna G. Gasanova — Senior Researcher, gasanova.08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7734-2808>, SPIN-code: 4629-2875.

Научная статья

УДК 616.711-007.55-056.7-053.2:575.22

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-314-321>



Генотип — фенотипическая ассоциация гетерозиготной делеции гена *TBX-6* у пациентов с врожденным сколиозом

С.Е. Хальчицкий, С.В. Виссарионов, П.А. Першина✉, К.Г. Буслов, Ю.А. Новосад, М.В. Согоян, М.С. Асадулаев, М.В. Герцык

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Полина Андреевна Першина, polinaiva2772@gmail.com

Аннотация

Введение. Врождённый сколиоз — мультифакториальное заболевание, обусловленное нарушением формирования позвоночника в эмбриогенезе. Ген *TBX6*, расположенный в локусе 16p11.2, играет ключевую роль в сомитогенезе, а его гетерозиготная делеция связана с развитием специфических фенотипов врожденного сколиоза (англ.: *TBX6-associated congenital scoliosis*, TACS). Несмотря на имеющиеся многочисленные исследования роли *TBX6* в патогенезе врожденного сколиоза, данные о фенотипических проявлениях гетерозиготной делеции области 16p11.2 остаются ограниченными.

Цель работы — определение и подтверждение TACS фенотипа в связи с наличием делеции области 16p11.2 у пациентов российской когорты.

Материалы и методы. В моноцентровое ретроспективное когортное исследование включено 187 пациентов с диагнозом «врожденный сколиоз», проходивших лечение в НМИЦ ДТО им. Г.И. Турнера в период с 2012 по 2021 гг. Верификацию гетерозиготной делеции (области 16p11.2) проводили методом MQRT-PCR. Группа делеции составила 42 пациента, группа нормы — 145 пробандов. Клинические и рентгенологические данные анализировали с целью выявления локализации, варианта и множественного характера аномалий, наличия сопутствующих пороков развития. Для обработки данных применяли методы описательной статистики и коэффициент взаимной сопряженности Пирсона.

Результаты. Гетерозиготная делеция *TBX6* выявлена у 22,4 % пациентов. Наиболее частой локализацией аномалий являлись грудной и поясничный отделы позвоночника, при этом вовлечение шейного отдела в группе делеции не зарегистрировано. Нарушение формирования позвонков оказалось наиболее частым типом аномалий в обеих группах исследования, но их доля была выше среди пациентов с *TBX6*-делецией (50 % против 43,4 %). Множественные пороки развития позвоночника регистрировали чаще в группе с делецией (50 % против 35 %). Сопутствующие пороки внутренних органов у пациентов с делецией встречались реже (31 % против 43,4 %), тогда как синостозы рёбер и болезнь Шпренгеля были более распространены.

Обсуждение. TACS характеризуется специфическими проявлениями, включая множественные пороки развития позвоночника, преимущественно локализованные в грудном и поясничном отделах, а также синостозы рёбер и болезнь Шпренгеля, что согласуется с данными научной литературы.

Заключение. Полученные результаты подчёркивают необходимость включения генетического тестирования на *TBX6*-делецию в алгоритм диагностики врожденного сколиоза, что может способствовать раннему выявлению и персонализированному подходу к лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: congenital scoliosis, TACS, genetics, врожденные деформации позвоночника, дети

Для цитирования: Хальчицкий С.Е., Виссарионов С.В., Першина П.А., Буслов К.Г., Новосад Ю.А., Согоян М.В., Асадулаев М.С., Герцык М.В. Генотип — фенотипическая ассоциация гетерозиготной делеции гена *TBX-6* у пациентов с врожденным сколиозом. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):314-321. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-314-321.



Genotype-phenotypic association of heterozygous deletion of the *TBX-6* gene in patients with congenital scoliosis

S.E. Khalchitsky, S.V. Vissarionov, P.A. Pershina✉, K.G. Buslov, Yu.A. Novosad, M.V. Sogoyan, M.S. Asadulaev, M.V. Gretsyyk

Turner National Medical Research Center for Children's Traumatology and Orthopedics,
St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Polina A. Pershina, polinaiva2772@gmail.com

Abstract

Introduction Congenital scoliosis is a multifactorial disease caused by abnormalities in vertebral development during embryogenesis. The *TBX6* gene, located at locus 16p11.2, plays a key role in somitogenesis, and the heterozygous deletion is associated with the development of specific phenotypes of congenital scoliosis (*TBX6*-associated congenital scoliosis, TACS). Despite numerous studies on the role of *TBX6* in the pathogenesis of congenital scoliosis, there is a paucity of data on the phenotypic manifestations of heterozygous 16p11.2 deletion.

The **objective** was to identify and confirm the TACS phenotype being associated with 16p11.2 deletions in the Russian patients.

Material and methods A single-center retrospective cohort study included 187 patients diagnosed with congenital scoliosis treated at the Turner National Medical Research Center for Pediatric Orthopedics and Traumatology between 2012 and 2021. Heterozygous deletion (16p11.2 region) were verified using MQRT-PCR. The deletion group consisted of 42 patients, and the control group included 145 probands. Clinical and radiological findings were reviewed to identify localization, type and multiplicity of vertebral anomalies and associated malformations. Descriptive statistics and Pearson's correlation coefficient were used for data processing.

Results Heterozygous deletion of *TBX6* was detected in 22.4 % of patients. The thoracic and lumbar spine were common localizations, while involvement of the cervical spine was not identified in the deletion group. Vertebral malformations were the most common anomaly in both study groups, but their prevalence was higher among patients with *TBX6* deletion (50 % vs. 43.4 %). Multiple spinal malformations were more common in the deletion group (50 % vs. 35 %). Associated internal organ defects were less common in patients with deletion (31 % vs. 43.4 %), while rib synostoses and Sprengel's disease were more common.

Discussion TACS is characterized by specific manifestations including multiple vertebral malformations in the thoracic and lumbar spine, rib synostoses and Sprengel's disease, which is consistent with the scientific literature.

Conclusion The findings indicate the need to include genetic testing for *TBX6* deletion in the diagnostic algorithm for congenital scoliosis to facilitate early detection and a personalized approach to treatment of this cohort of patients.

Keywords: congenital scoliosis, TACS, genetics, congenital spinal deformities, children

For citation: Khalchitsky SE, Vissarionov SV, Pershina PA, Buslov KG, Novosad YuA, Sogoyan MV, Asadulaev MS, Gretsyyk MV. Genotype-phenotypic association of heterozygous deletion of the *TBX6* gene in patients with congenital scoliosis. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):314-321. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-314-321.

ВВЕДЕНИЕ

Врождённые деформации позвоночника, к которым относится врождённый сколиоз (ВС), представляют собой актуальную проблему в области детской ортопедии и связаны с нарушением формирования осевого скелета в процессе эмбриогенеза [1]. Критически значимыми причинами, приводящими к порокам развития позвоночного столба, принято считать тератогенные факторы и связанные с ними мутационные повреждения генома, воздействующие на формирование плода в первые 6–8 недель эмбриогенеза [2]. Частота ВС по данным эпидемиологических исследований составляет 0,5–1 случай на 1 000 новорождённых [3].

Аномалии развития позвонков, такие как полупозвонки, бабочковидные позвонки и дефекты сегментации, могут быть причиной прогрессирующей сколиотической и/или кифотической деформации позвоночника, приводящей к нарушению функциональной активности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, и формирования неврологического дефицита [4, 5]. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике этой патологии у детей раннего возраста, прогрессирующие формы врожденных искривлений позвоночного столба требуют высокотехнологичного и своевременного хирургического лечения в возрасте до трех лет у значительной части пациентов [6].

Современные достижения в молекулярной генетике позволили выявить гены, ответственные за формирование врождённых деформаций позвоночника и врожденного сколиоза [7, 8, 9]. В частности, ген *TBX6* является одним из ключевых факторов, определяющих развитие позвоночного столба, он участвует в процессах сомитогенеза, регулируя формирование параксиальной мезодермы, из которой развиваются позвонки и рёбра [10, 11]. Современные публикации констатируют, что около 7,9–10,6 % наблюдений врождённого сколиоза связаны с мутациями *TBX6* и чаще всего развиваются спорадически, при этом семейные случаи описаны у 1–3,4 % пациентов [12]. Исследования на моделях экспериментальных животных подтвердили, что гипоморфные аллели и делеции *TBX6* приводят к формированию бабочковидных позвонков и полупозвонков [13]. Объектом данной работы является гетерозиготная делеция в области 16p11.2 хромосомы, затрагивающая участок короткого плеча (p) 16-й хромосомы, на которой расположен ген *TBX6*. Делеция представляет собой тип генетической мутации, при которой утрачивается тот или иной участок ДНК [14]. В результате этой потери может изменяться структура гена или генов, что приводит к нарушению их функций. Гомозиготная делеция 16p11.2 является летальной для эмбриона [15]. В случае гена *TBX6* гетерозиготная делеция и прочие генотипы могут характеризовать *TBX6*-ассоциированный сколиоз (англ.: *TBX6-associated congenital scoliosis*, TACS), описанный J. Liu et al. у 52 пациентов китайской популяции [16]. TACS характеризуется специфическими фенотипами и клиническими проявлениями, такими как полупозвонки и бабочковидные позвонки, преимущественно в нижнегрудном и поясничном отделах [16].

Анализ когорт пациентов в Китае, Японии и США показал, что мутации *TBX6* часто ассоциированы с простыми аномалиями формирования позвоночника и редко сопровождаются тяжёлыми дефектами сегментации или интраспинальными аномалиями [17]. Клиническая значимость подобных исследований заключается в разработке предиктивных моделей, таких как TACScore, которые помогают идентифицировать пациентов с высоким риском наличия TACS [18]. Однако исследования гетерозиготной делеции *TBX6* и TACS фенотипа в российской и европейской популяциях до сих пор не проведены.

Цель работы — определение и подтверждение TACS фенотипа в связи с наличием делеции области 16p11.2 у пациентов российской когорты.

Анализ полученных данных позволяет выявить характерные фенотипы и определить частоту встречаемости в исследуемой группе пациентов, а также оценить возможную корреляцию с сопутствующими аномалиями развития органов и систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы представляет собой моноцентровое когортное ретроспективное исследование. Проанализированы результаты молекулярно-генетического и клинического обследования 187 пациентов, проходивших лечение на базе НМИЦ ДТО им. Г.И. Турнера в период с 2012 по 2021 гг.

Критерии включения: верифицированный диагноз «врожденный сколиоз» по данным комплексного клинического и лучевого обследования, отсутствие отягощенного генетического анамнеза, добровольное информированное согласие пациентов или их законных представителей на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты, в ходе обследования у которых не был подтвержден диагноз «врожденный сколиоз»; верифицированные генетические синдромы у пациентов и/или их родственников, а также отказ пациента или законного представителя от участия в исследовании.

Исследование выполнено в два этапа. В ходе первого этапа осуществляли молекулярно-генетический анализ геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пробандов, направленный на поиск делеций в области 16p11.2 хромосомы. Выделение геномной ДНК проводили с использованием коммерческого набора реагентов («Синтол», Москва). Для выявления гетерозиготной делеции гена *TBX6* применен метод мультиплексной количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (MQRT-PCR) с флуоресцентно-мечеными гибридизационными зондами типа TaqMan. ПЦР проводили в 25 мкл смеси, содержащей 1×ПЦР-буфер, 0,5 единиц активности Taq-ДНК-полимеразы SynTaq («Синтол», Москва), 3,5 ммоль/л $MgCl_2$, 200 мкмоль/л каждого dNTP, 5 % диметилсульфоксид, 0,5 % формамид. Реакционная смесь также содержала по 500 нмоль/л каждого олигонуклеотидного праймера и 200 нмоль/л каждого из флуоресцентно-меченых ПЦР-зондов («Евроген», Москва). Анализ выполнялся с использованием системы Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США).

На втором этапе исследования проанализированы клинические данные отобранных пациентов с целью определения фенотипических проявлений заболевания. Все пробанды разделены на две группы в зависимости от наличия гетерозиготной делеции. Группа генотипа гетерозиготной делеции 16p11.2 составила 42 пациента, группа нормы — 145 пробандов. В анализ включены данные медицинской документации, исследований методами рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Для оценки результатов применены методы описательной статистики. Для оценки значимости корреляции применялся коэффициент взаимной сопряженности Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам выполненной мультиплексной количественной ПЦР в реальном времени (MQRT-PCR) из 187 образцов геномной ДНК у 42 пробандов верифицирована гетерозиготная делеция 16p11.2 гена *TBX6* (*TBX6*/null генотип).

На втором этапе исследования проанализированы данные клинического и инструментального обследования групп с гетерозиготной делецией ($n = 42$) и без нее (нормы) ($n = 145$) в объеме панорамной рентгенографии позвоночника в положении лежа, данные МСКТ для верификации локализации и варианта аномалии позвонков, данные МРТ с целью исключения интракраниальной патологии. Средний возраст пациентов на момент обследования составил ($6,00 \pm 2,73$) года, из них 79 (42 %) мужчин, 108 (57 %) — женщин.

Локализация аномалий

Анализ локализаций аномалий позвоночника показал, что наиболее часто в обеих группах поражались поясничный и грудной отделы. С учетом большинства пациентов с множественным характером поражения позвоночного столба, пороками развития позвонков, данные представлены по их абсолютному количеству. В группе нормы (рис. 1, а) аномалию развития имели 394 позвонка, из них локализованы в шейном отделе — 33 (8,5 %), в грудном — 288 (73 %), в поясничном — 73 (18,5 %). В группе гетерозиготной делеции (рис. 1, б) зарегистрировано 104 аномальных позвонка, среди них шейных позвонков — 2 (1,9 %), грудных — 78 (75 %), поясничных — 24 (23 %).

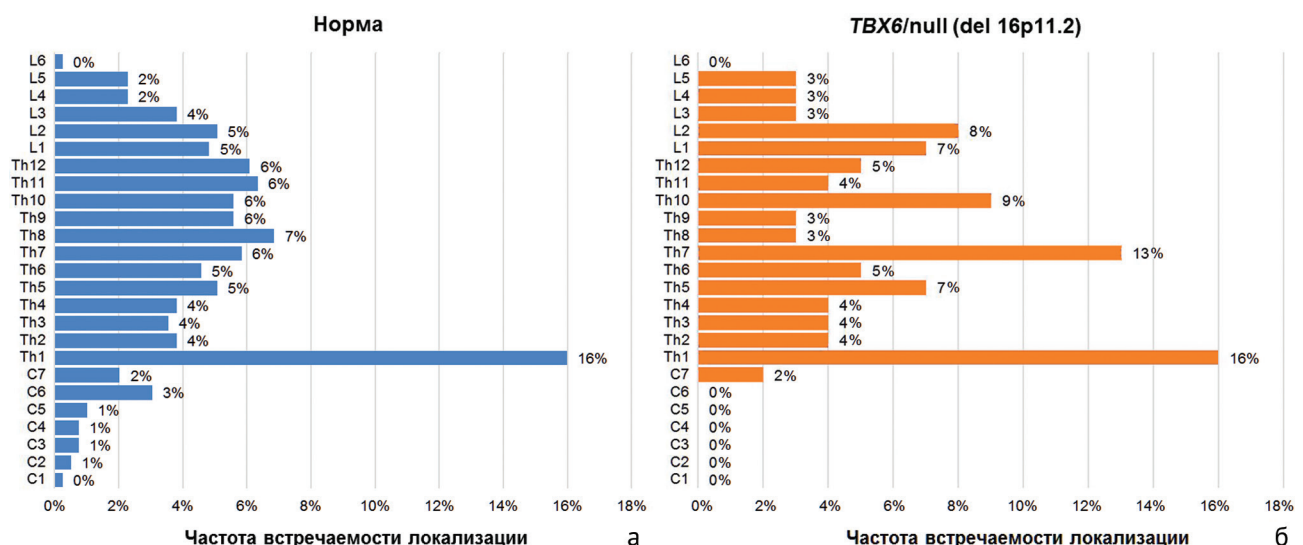


Рис. 1. Распределение локализаций аномалий развития позвоночника: а — пациенты группы без верифицированной делеции (норма); б — пациенты группы делеции (*TBX6*/null)

Для определения связи локализации с наличием гетерозиготной делеции применен коэффициент взаимной сопряженности Пирсона. В результате исследования получено положительное значение (0,09), характеризующее тесноту стохастической связи случайных величин, что подтверждает корреляцию между наличием делеции и локализацией аномалий развития.

Типологический анализ

Все пороки развития разделены на типы (варианты) в соответствии с общепринятой классификацией MacEwan, расширенной и дополненной: нарушения формирования позвонков (полупозвонки), нарушения слияния позвонков (бабочковидные позвонки), нарушения сегментации позвонков (несегментированный стержень) и их сочетания. Среди всех обследованных пациентов наиболее часто выявляли единичные изолированные полупозвонки, а именно 63 наблюдения (43,4 %) в группе без верифицированной делеции и 21 наблюдение (50 %) в группе делеции (рис. 2). Разночтения же обнаружены в категориях пациентов с нарушением сегментации (изолированные несегментированные стержни и сочетания несегментированного стержня с полупозвонками и бабочковидными позвонками), суммарно 30,9 % в группе нормы против 21,4 % в группе с наличием делеции.

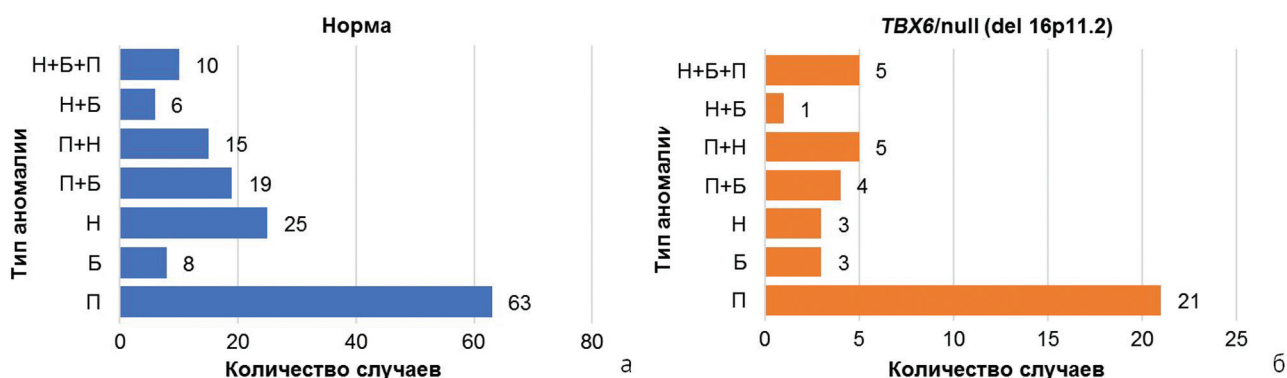


Рис. 2. Распределение типов порока развития позвоночника: а — группа без верифицированной делеции (норма); б — группа гетерозиготной делеции (*TBX6*/null). Б — бабочковидный позвонок, Н — несегментированный стержень, П — полупозвонкок и их сочетания

Множественные пороки развития позвоночника зафиксированы у 51 пациента (35 %) группы нормы, в то время как в группе гетерозиготной делеции зафиксирован 21 случай (50 %). Таким образом, беря во внимание удельный вес множественности поражения позвоночника, можно сделать вывод о более частой встречаемости такого типа аномалий развития у пациентов с гетерозиготной делецией. При уровне значимости $p = 0,05$ расчётный коэффициент Пирсона получился больше предполагаемого значения ($0,109 > 0,090$), из чего можно заключить, что существует взаимосвязь между наличием делеции и локализацией порока.

Сопутствующие пороки развития

По результатам анализа, предшествующего госпитализации и соматическому обследованию каждого пациента, отдельно определяли сопутствующие врождённой деформации позвоночника, пороки развития других органов и систем (табл. 1): малые аномалии сердца, пороки развития желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

Таблица 1

Спецификация сопутствующих аномалий развития пациентов

Аномалии развития	Группа			
	Норма		Гетерозиготная делеция	
	абс.	%	абс.	%
Малые аномалии сердца (ООО, ДХЛЖ, вегетативные нарушения ритма)	7	4,8	0	0
Пороки развития ЖКТ (атрезия ануса, атрезия пищевода)	5	3,4	0	0
Пороки развития МВП (аплазия, удвоение, гипоплазия, дистопия почки)	6	4,1	0	0
Болезнь Шпренгеля	4	2,8	2	4,7
Диастематомия	7	4,8	0	
Spina Bifida	7	4,8	1	0,1
Синдром фиксированного спинного мозга	1	0,6	0	
Синостоз ребер	15	10,3	7	16,6
VATER/VACTERL ассоциации	5	3,4	1	2,3
Другие	7	4,8	2	4,8
Всего пациентов	64	43,8	13	28,5

Со стороны ортопедической патологии рассматривали болезнь Шпренгеля, диастематомиелию, Spina Bifida, синдром фиксированного спинного мозга, VATER и VACTERL ассоциации, синостозы ребер и другие пороки развития (единичные случаи наличия изолированных тарзальных коалиций, синдрома каудальной регрессии, брахидактилии, аплазии пальцев кисти, полидактилии, синдрома Чарга – Стросса, гипоплазии нанизма, миопии высокой степени, липомиелиоменингоцеле).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования, гетерозиготная делеция гена *TBX6* в локусе 16p11.2 выявлена у 22,4 % пациентов с верифицированным диагнозом врождённого сколиоза. Этот показатель превышает данные мировой литературы, где частота *TBX6*-ассоциированных мутаций варьирует от 7,9 % до 10,6 % в китайской, японской и североамериканской популяции [17]. Хромосомная локализация делеций и дупликаций, а именно область 16p11.2, как причина развития фенотипа врожденного сколиоза, также подтверждена в исследовании H. Al-Kateb et al. [19]. В своей публикации N. Wu et al. [17] сообщают, что влияние и частота встречаемости мутаций *TBX6*, определяющих развитие врожденного сколиоза, различается в зависимости от популяции, что указывает на возможное взаимодействие с другими генетическими и средовыми факторами. По нашему мнению, более высокая частота мутации в российской когортной выборке может быть обусловлена региональными особенностями популяции. С учетом полученных данных интерес представляет более расширенный генетический профиль пациентов в группе с наличием делеции.

Анализ локализации пороков развития позвоночника выявил преимущественное поражение грудного и поясничного отделов позвоночника как у пациентов с *TBX6*-делецией, так и без неё. Однако в группе с гетерозиготной делецией аномалии в шейном отделе позвоночника не зарегистрированы, в то время как доля аномалий этой локализации в группе нормы составила 8,4 %. Это соответствует результатам исследований J. Liu et al. где также отмечалось выраженное преобладание поражений в нижнегрудном и поясничном отделах при TACS фенотипе [16]. Такой характер локализации может быть связан с функцией гена *TBX6* в сомитогенезе, который особенно критичен для формирования параксиальной мезодермы на данных уровнях позвоночного столба [20]. Гетерозиготная делеция *TBX6* приводит к снижению экспрессии гена, что может нарушать процесс сегментации и формирования позвонков [21]. В исследовании P.H. White et al. показано, что снижение уровня *TBX6* у мышей приводит к дефектам в формировании сомитов, что коррелирует с наблюдаемыми у пациентов с аномалиями позвоночника [22].

Типологический анализ выявил, что полупозвонки являются наиболее частым вариантом скелетных аномалий как у пациентов с *TBX6*-делецией (50 %), так и без неё (43,4 %). Этот результат согласуется с данными исследований J. Liu et al., подчёркивающими важность данной морфологической характеристики для определения тактики лечения пациента с врожденным сколиозом и дальнейшим динамическим наблюдением [23]. В группе с гетерозиготной делецией реже регистрировали изолированные нарушения сегментации (7,2 % против 17,2 % в группе нормы), что также отражает специфику *TBX6*-ассоциированных аномалий, описанную в исследованиях N. Yang et al., где авторы сообщают, что гетерозиготные мутации *TBX6* приводят к снижению экспрессии гена, но не до критического уровня, необходимого для возникновения сложных дефектов сегментации [24].

Множественные аномалии позвоночника выявлены у 50 % пациентов с *TBX6*-делецией, что значительно превышает аналогичный показатель в группе нормы (35 %). Это согласуется с результатами исследований J. Liu et al. [23], N. Wu et al. [25] и X. Feng et al. [26], где множественные пороки позвоночника также чаще встречались у пациентов с *TBX6*-мутациями. Такая картина подчёркивает более сложный характер поражений у данной группы пациентов, что имеет клиническое значение с точки зрения прогнозирования течения заболевания и планирования хирургического лечения [27].

Сопутствующие пороки развития внутренних органов, включая аномалии сердечно-сосудистой, мочевыделительной и пищеварительной систем, реже встречались у пациентов с *TBX6*-делецией по сравнению с группой нормы. Эти результаты частично противоречат данным J. Liu et al. [16] о высокой частоте сочетанных системных аномалий, что может свидетельствовать о региональных или методологических различиях. Кроме того, полученные результаты не исключают наличие других мутационных повреждений генома в группе нормы, например, микроделеций или полиморфизмов других генов. Необходимо отметить, что в систематическом обзоре J.E. Powel et al. сообщается о более частом обнаружении пороков развития сердца среди пациентов с мутациями *TBX6*. [28] Однако такие ортопедические аномалии, как синостозы ребер (16,6 %) и болезнь Шпренгеля (4,7 %), более характерны для TACS, что подтверждают данные N. Otomo et al. о более часто встречающихся синостозах и гипоплазиях или аплазиях ребер у пациентов с делециями *TBX6* [29]. В исследовании I. Panigrahi et al. [30] проанализированы серии клинических наблюдений пациентов с врожденным сколиозом и болезнью Шпренгеля, в которых выявлена положительная корреляция между наличием мутаций *TBX6* и патологическим

положением лопатки. Y. Yang et al. сообщают, что возникновение сложных форм врожденного сколиоза, зачастую ассоциированных с пороками развития других органов и систем, может являться причиной сложного олигогенного влияния [31].

Представленное нами исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, выборка пациентов ограничена одной клиникой, что снижает возможность экстраполяции результатов на более обширные выборки пациентов. Кроме того, отсутствие возможностей полногеномного секвенирования ограничивает горизонт поиска этиопатогенетических обоснований наличия прочих сопутствующих аномалий развития в группах исследования.

В ходе дальнейших исследований планируется расширение когорты пациентов с целью изучения региональных и этнических особенностей пациентов с TACS. Дополнительно предполагается проведение исследования для оценки влияния гетерозиготных мутаций *TBX6* на возникновение диспластического характера течения врожденного сколиоза. Это позволит уточнить механизмы патогенеза и улучшить подходы к ранней диагностике патологического состояния и лечению пациентов с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают, что *TBX6*-ассоциированный сколиоз характеризуется пороками развития позвонков, локализованными преимущественно в грудном и поясничном отделах позвоночника, с преобладанием полупозвонков. Высокая частота синостозов рёбер и множественных аномалий требует дальнейшего изучения с целью уточнения прогностической ценности данных признаков.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Источник финансирования. Отсутствует.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России (протокол от 22 октября 2024 г. № 24-9).

Информированное согласие. У пациентов и их законных представителей получено письменное добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании и обработку персональных данных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tikoo A, Kothari MK, Shah K, Nene A. Current Concepts - Congenital Scoliosis. *Open Orthop J.* 2017;11:337-345. doi: 10.2174/1874325001711010337.
2. Mackel CE, Jada A, Samdani AF, et al. A comprehensive review of the diagnosis and management of congenital scoliosis. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(11):2155-2171. doi: 10.1007/s00381-018-3915-6.
3. Ульрих Э. В., Мушкин А. Ю., Губин А. В. Врожденные деформации позвоночника у детей: прогноз эпидемиологии и тактика ведения. *Хирургия позвоночника.* 2009;(2):055-061. doi: 10.14531/ss2009.2.55-61.
4. Redding G, Song K, Inscore S, et al. Lung function asymmetry in children with congenital and infantile scoliosis. *Spine J.* 2008;8(4):639-644. doi: 10.1016/j.spinee.2007.04.020.
5. Rong T, Jiao Y, Huang Y, et al. Morphological analysis of isolated hemivertebra: radiographic manifestations related to the severity of congenital scoliosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):112. doi: 10.1186/s12891-024-07193-8.
6. Виссарионов С. В., Кокушин Д. Н., Белянчиков С. М., Ефремов А. М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией верхнегрудного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2011;(2):035-040. doi: 10.14531/ss2011.2.35-40.
7. Sparrow DB, Chapman G, Smith AJ, et al. A mechanism for gene-environment interaction in the etiology of congenital scoliosis. *Cell.* 2012;149(2):295-306. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.054.
8. Giampietro PF. Genetic aspects of congenital and idiopathic scoliosis. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:152365. doi: 10.6064/2012/152365.
9. Pahys JM, Guille JT. What's New in Congenital Scoliosis? *J Pediatr Orthop.* 2018;38(3):e172-e179. doi: 10.1097/BPO.0000000000000922.
10. Naiche LA, Harrelson Z, Kelly RG, Papaioannou VE. T-box genes in vertebrate development. *Annu Rev Genet.* 2005;39:219-39. doi: 10.1146/annurev.genet.39.073003.105925.
11. Veenvliet JV, Bolondi A, Kretzmer H, et al. Timmermann B, Meissner A, Herrmann BG. Mouse embryonic stem cells self-organize into trunk-like structures with neural tube and somites. *Science.* 2020;370(6522):eaba4937. doi: 10.1126/science.aba4937.
12. Zhang W, Yao Z, Guo R, et al. Molecular identification of T-box transcription factor 6 and prognostic assessment in patients with congenital scoliosis: A single-center study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:941468. doi: 10.3389/fmed.2022.941468.
13. Ren X, Yang N, Wu N, et al. Increased *TBX6* gene dosages induce congenital cervical vertebral malformations in humans and mice. *J Med Genet.* 2020;57(6):371-379. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106333.
14. Wu Y, Zhang L, Lv H, et al. Applying high-throughput sequencing to identify and evaluate foetal chromosomal deletion and duplication. *J Cell Mol Med.* 2020;24(17):9936-9944. doi: 10.1111/jcmm.15593.
15. Blaker-Lee A, Gupta S, McCammon J, et al. Zebrafish homologs of genes within 16p11.2, a genomic region associated with brain disorders, are active during brain development, and include two deletion dosage sensor genes. *Dis Model Mech.* 2012;5(6):834-851. doi: 10.1242/dmm.009944.
16. Liu J, Wu N, Yang N, et al. *TBX6*-associated congenital scoliosis (TACS) as a clinically distinguishable subtype of congenital scoliosis: further evidence supporting the compound inheritance and *TBX6* gene dosage model. *Genet Med.* 2019 Jul;21(7):1548-1558. doi: 10.1038/s41436-018-0377-x.
17. Wu N, Giampietro P, Takeda K. The genetics contributing to disorders involving congenital scoliosis. In: Kusumi K, Dunwoodie S, (eds). *The Genetics and Development of Scoliosis.* Springer, Cham; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-90149-7_4.
18. Chen Z, Yan Z, Yu C, et al. Cost-effectiveness analysis of using the *TBX6*-associated congenital scoliosis risk score (TACScore) in genetic diagnosis of congenital scoliosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):250. doi: 10.1186/s13023-020-01537-y.
19. Al-Kateb H, Khanna G, Filges I, et al. S Scoliosis and vertebral anomalies: additional abnormal phenotypes associated with chromosome 16p11.2 rearrangement. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1118-1126. doi: 10.1002/ajmg.a.36401.
20. Errichiello E, Arossa A, Iasci A, et al. An additional piece in the *TBX6* gene dosage model: A novel nonsense variant in a fetus with severe spondylocostal dysostosis. *Clin Genet.* 2020;98(6):628-629. doi: 10.1111/cge.13854.

21. Lefebvre M, Duffourd Y, Jouan T, et al. Autosomal recessive variations of TBX6, from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis. *Clin Genet*. 2017;91(6):908-912. doi: 10.1111/cge.12918.
22. White PH, Farkas DR, McFadden EE, Chapman DL. Defective somite patterning in mouse embryos with reduced levels of Tbx6. *Development*. 2003;130(8):1681-1690. doi: 10.1242/dev.00367.
23. Liu J, Chen W, Yuan D, et al. Progress and perspective of TBX6 gene in congenital vertebral malformations. *Oncotarget*. 2016;7(35):57430-57441. doi: 10.18632/oncotarget.10619.
24. Yang N, Wu N, Zhang L, et al. TBX6 compound inheritance leads to congenital vertebral malformations in humans and mice. *Hum Mol Genet*. 2019;28(4):539-547. doi: 10.1093/hmg/ddy358.
25. Wu N, Ming X, Xiao J, et al. TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis. *N Engl J Med*. 2015;372(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMoa1406829.
26. Feng X, Cheung JPY, Je JSH, et al. Genetic variants of TBX6 and TBXT identified in patients with congenital scoliosis in Southern China. *J Orthop Res*. 2021;39(5):971-988. doi: 10.1002/jor.24805.
27. Zhao S, Zhang Y, Chen W, et al. Diagnostic yield and clinical impact of exome sequencing in early-onset scoliosis (EOS). *J Med Genet*. 2021;58(1):41-47. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106823.
28. Powel JE, Sham CE, Spiliopoulos M, et al. Genetics of non-isolated hemivertebra: A systematic review of fetal, neonatal, and infant cases. *Clin Genet*. 2022;102(4):262-287. doi: 10.1111/cge.14188.
29. Otomo N, Takeda K, Kawai S, et al. Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis. *J Med Genet*. 2019;56(9):622-628. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105920.
30. Panigrahi I, Angurana SK, Varma H, et al. Phenotypic heterogeneity of kyphoscoliosis with vertebral and rib defects: a case series. *Clin Dysmorphol*. 2019;28(3):103-113. doi: 10.1097/MCD.0000000000000269.
31. Yang Y, Zhao S, Zhang Y, et al. Mutational burden and potential oligogenic model of TBX6-mediated genes in congenital scoliosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1453. doi: 10.1002/mgg3.1453.

Статья поступила 07.02.2025; одобрена после рецензирования 07.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 07.02.2025; approved after reviewing 07.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Сергей Егорович Хальчицкий — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, s_khalchitski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>;

Сергей Валентинович Виссарионов — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, visserionovs@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>;

Полина Андреевна Першина — аспирант, polinaiva2772@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5665-3009>;

Константин Григорьевич Буслов — кандидат биологических наук, научный сотрудник, kbuslov@yahoo.com;

Юрий Алексеевич Новосад — научный сотрудник, novosad.yur@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6150-374X>;

Марина Ваниковна Согоян — научный сотрудник, sogoyanmarina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>;

Марат Сергеевич Асадулаев — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, marat.asadulaev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1768-2402>;

Марина Вячеславовна Герцык — студент, mgercyk@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2138-7541>.

Information about the authors:

Sergey E. Khalchitsky — Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory, s_khalchitski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>;

Sergei V. Vissarionov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, visserionovs@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>;

Polina A. Pershina — Postgraduate Student, polinaiva2772@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5665-3009>;

Konstantin G. Buslov — Candidate of Biological Sciences, Research Associate, kbuslov@yahoo.com;

Yury A. Novosad — research fellow, novosad.yur@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6150-374X>;

Marina V. Sogoyan — research fellow, sogoyanmarina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>;

Marat S. Asadulaev — Candidate of Medical Sciences, research fellow, marat.asadulaev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1768-2402>;

Marina V. Gertsyk — student, mgercyk@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2138-7541>.

Вклад авторов:

Хальчицкий С.Е. — разработка дизайна и концепции исследования, финальное редактирование текста статьи.

Виссарионов С.В. — разработка дизайна исследования, этапное редактирование текста статьи.

Першина П.А. — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Буслов К.Г. — сбор данных, выполнение этапа исследования, этапное редактирование текста статьи.

Новосад Ю.А. — статистическая обработка данных, подготовка иллюстраций.

Согоян М.В. — сбор данных, выполнение этапа исследования, этапное редактирование текста статьи.

Асадулаев М.С. — перевод на английский язык, этапное редактирование текста статьи.

Герцык М.В. — анализ данных, интерпретация результатов.

Научная статья

УДК [616.71-089.843-77-022.1:615.281.9]- 089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-322-333>

Особенности течения и среднесрочные исходы имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной ведущими грамотрицательными возбудителями

О.С. Туфанова✉, С.А. Божкова, Е.М. Гордина, В.А. Артюх

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

Автор, ответственный за переписку: Ольга Сергеевна Туфанова, katieva@mail.ru

Аннотация

Введение. Имплантат-ассоциированная инфекция (ИАИ), вызванная грамотрицательными патогенами, характеризуется более тяжелым, рецидивирующим течением и более высокой летальностью. Основной причиной этого является рост антибиотикорезистентности данных возбудителей и сложность выбора препаратов для стационарного и амбулаторного этапов лечения.

Цель работы — оценить влияние различных факторов и сравнить особенности течения имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной ведущими Гр(–) возбудителями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*), у пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами лечения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 172 пациентов, пролеченных по поводу имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*. По результатам телефонного анкетирования или осмотра пациенты согласно критериям Делфи разделены на две группы: с благоприятным ($n = 95$) и неблагоприятным ($n = 77$) исходом лечения. В программе IBM SPSS STATISTICS (версия 26) выполнен статистический анализ влияния на исходы лечения различных факторов анамнеза, лабораторного и микробиологического исследований, особенностей хирургического вмешательства, антибактериальной терапии и течения раннего послеоперационного периода.

Результаты. Среди исследуемых пациентов доля неблагоприятных исходов составила 45 %, летальный исход — 10 %. При проведении сравнительного исследования показано статистически значимое влияние на развитие неблагоприятного исхода послеоперационного уровня сывороточного альбумина ($p = 0,002$), чувствительности выделенного изолята к тестируемым антибактериальным препаратам ($p = 0,011$), выделение возбудителя из биоматериала пациентов в послеоперационном периоде ($p = 0,001$), более частой потребности в назначении внутривенного альбумина и железа ($p = 0,003$ и $p = 0,056$ соответственно) и необходимости в проведении повторного хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,001$).

Обсуждение. ИАИ, обусловленная грамотрицательными бактериями, характеризуется длительным рецидивирующим течением и высокой летальностью, что связано, прежде всего, с растущей антибиотикорезистентностью возбудителей и требует индивидуального подхода к хирургическому и медикаментозному лечению, а также разработки новых тактических подходов к терапии.

Заключение. Гипоальбуминемия и антибактериальная резистентность выделенных изолятов *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, выделение возбудителя в послеоперационном материале, а также потребность в хирургическом вмешательстве в раннем послеоперационном периоде, являются факторами риска неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: имплантат-ассоциированная инфекция, перипротезная инфекция, имплантат-ассоциированный остеомиелит, энтеробактерии, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, антибактериальная терапия, фторхинолоны, ко-тримоксазол

Для цитирования: Туфанова О.С., Божкова С.А., Гордина Е.М., Артюх В.А. Особенности течения и среднесрочные исходы имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной ведущими грамотрицательными возбудителями. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):322-333. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-322-333.

Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-322-333>



Course and medium-term outcomes of implant-associated infection caused by leading gram-negative pathogens

O.S. Tufanova✉, S.A. Bozhkova, E.M. Gordina, V.A. Artyukh

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

Corresponding author: Olga S. Tufanova, katieva@mail.ru

Abstract

Introduction Implant-associated infection (IAI) caused by gram-negative pathogens is characterized by a more severe, recurrent course and higher mortality than the one caused by gram-positive ones. The main reason is growing antibiotic resistance of these pathogens and the complexity of choosing drugs for inpatient and outpatient therapy.

Purpose To evaluate the influence of various factors and compare the features of the course of implant-associated infection caused by *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* in patients with positive and poor treatment outcomes

Methods A retrospective analysis of the medical records of 172 patients treated at the Department of Purulent Osteology between January 1, 2017 and December 31, 2022 for implant-associated infection caused by *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* was conducted. Based on the results of a telephone survey or examination, patients were divided into 2 groups: positive and poor treatment outcomes by Delphi criteria. The impact of various factors in the anamnesis, laboratory and microbiological analysis, features of surgical intervention, antibacterial therapy and the course of the early postoperative period on the outcomes was analyzed in the IBM SPSS STATISTICS (version 26).

Results Among patients with IAI caused by gram-negative bacteria, the rate of poor outcomes was 45 %, with fatality rate of 10 %. During the comparative study, a statistically significant effect on the development of a poor outcome was shown by the postoperative level of serum albumin ($p = 0.002$), the sensitivity of the isolated isolate to the tested antibacterial drugs ($p = 0.011$), the isolation of the pathogen from patients' biomaterial in the postoperative period ($p = 0.001$), a more frequent need for intravenous administration of albumin and iron ($p = 0.003$ and $p = 0.056$, respectively) and the need for repeated surgical intervention in the early postoperative period ($p = 0.001$).

Discussion IAI caused by gram-negative bacteria is characterized by a prolonged recurrent course and high mortality, primarily associated with the overall growing antibiotic resistance of pathogens which requires an individual approach to both surgical treatment and drug therapy, as well as the development of new tactical approaches to therapy.

Conclusion The rate of poor outcomes was 45 %. Hypoalbuminemia and antibacterial resistance of isolates of *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, detection of the pathogens in the postoperative material, as well as the need for surgical reoperation in the early postoperative period, are risk factors for poor outcomes.

Keywords: implant-associated infection, periprosthetic joint infection, osteomyelitis, enterobacteria, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, antibacterial therapy, fluoroquinolones, co-trimoxazole

For citation: Tufanova OS, Bozhkova SA, Gordina EM, Artyukh VA. Course and medium-term outcomes of implant-associated infection caused by leading gram-negative pathogens. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):322-333. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-322-333

ВВЕДЕНИЕ

По мере старения населения и роста заболеваемости остеоартритом прогнозируется увеличение количества операций по протезированию крупных суставов. К 2040 г. ожидается проведение 2,8 млн. операций по эндопротезированию (ЭП) тазобедренного сустава (ТБС) и 1 млн. операций — коленного сустава (КС) [1]. Несмотря на то, что данные хирургические вмешательства в большинстве случаев успешны, замена суставов может быть осложнена перипротезной инфекцией (ППИ) с частотой развития в течение двух лет 1,63 % для ТБС и 1,55 % для КС [2]. Встречаемость перелом-ассоциированной инфекции (ПАИ) колеблется от 1,8 % до 27 % и зависит от локализации и типа перелома [3].

В подавляющем большинстве случаев имплантат-ассоциированная инфекция (ИАИ) развивается в первые два года после хирургического вмешательства с установкой имплантата, но риск данного осложнения существует и в дальнейшем, а количество осложнений ежегодно увеличивается на 0,04–0,06 % [4]. Учитывая повсеместный рост первичных ЭП, частота ревизий, вызванных инфекционными осложнениями, также растет.

Несмотря на то, что ведущими возбудителями инфекции костей и суставов, в том числе ассоциированных с ортопедическими имплантатами, являются стафилококки, участие в этиологии Гр(–) возбудителей, включая *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, является прогностически неблагоприятным признаком [5, 6]. Доля Гр(–) бактерий в структуре возбудителей ортопедической инфекции варьирует от 10 % до 23 % [5, 7], однако повсеместно растущие темпы выделения штаммов с устойчивостью к различным антибиотикам представляют особую сложность по причине ограничения выбора антибактериальных препаратов, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения. В этой связи многие авторы указывают участие в этиологии ИАИ Гр(–) бактерий как самостоятельный независимый фактор возможной неудачи лечения таких пациентов в 50 % случаев [8, 9].

В настоящее время опубликовано крайне мало научных работ (в основном зарубежных), посвященных изучению исходов лечения пациентов с ИАИ, вызванной Гр(–) бактериями. По мнению исследователей, к факторам риска при лечении таких пациентов относят, в первую очередь, неверный выбор вида хирургического вмешательства [10], причем ключевой ошибкой является вмешательство с сохранением инфицированной металлоконструкции (МК) [8, 11, 12]. При этом эффективность исключительно консервативной терапии составляет лишь 10 % [13]. Кроме того, к факторам неблагоприятного исхода относят женский пол, наличие в этиологии инфекции микробных ассоциаций, ожирение [11, 12], наличие неоднократных санирующих хирургических вмешательств в анамнезе [8, 14], антибиотикорезистентность возбудителя инфекции [15] и другие.

В связи с относительно небольшим количеством публикаций по проблеме ИАИ, вызванной Гр(–) бактериями, и сложностью лечения пациентов с ИАИ данная проблема требует более детального изучения.

Цель работы — оценить влияние различных факторов и сравнить особенности течения имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной ведущими Гр(–) возбудителями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*), у пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сплошное одноцентровое ретроспективное исследование включены пациенты с ИАИ, получившие лечение в отделении гнойной остеологии с 1 января 2017 года по 31 декабря 2022 года.

Критерии включения:

- наличие ИАИ конечностей;
- выполненное санирующее хирургическое вмешательство в очаге инфекции (индексная операция);
- выделение впервые штаммов *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* (как изолированного штамма, так и в составе полимикробной ассоциации) из одного и более образцов при проведении микробиологического исследования (МБИ) до- и интраоперационного материала (тканевые биоптаты, удаленная металлоконструкция, синовиальная жидкость).

Критерии не включения:

- повторная операция с рецидивом ИАИ, вызванной *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*;
- локализация инфекции исключительно в пределах мягких тканей;
- ИАИ позвоночника;
- ампутация (экзартикуляция) конечности, выполненная в ходе санирующей операции,

Критерий исключения — отсутствие информации о двухлетнем исходе (в том числе отсутствие возможности для телефонной связи с пациентом).

Отбор пациентов в исследование проводили с использованием программы микробиологического мониторинга «Микроб-2» (2017–2020 гг.) и ЛИС «Акросс-Инжиниринг» (2021–2022 гг.) на основании анализа результатов МБИ биоматериала пациентов, прооперированных в 2017–2022 гг. в отделении гнойной остеологии. Выделение клинических изолятов *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* в лаборатории выполняли в соответствии с международными стандартами МБИ (англ.: Standards for microbiology investigations, UK SMI). Видовую идентификацию осуществляли на панелях Microplate с помощью iEMS Reader MF (2017–2020), с 2021 г. — методом MALDI-TOF-MS (англ.: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass-Spectrometry) с использованием системы FlexControl. Оценку чувствительности выделенных культур Гр(–) бактерий к антибактериальным препаратам проводили в соответствии с критериями EUCAST (2017–2022 гг.).

После отбора историй болезни пациентов, соответствующих критериям включения ($n = 172$), было проведено телефонное анкетирование, в ходе которого пациентам задавали стандартные вопросы относительно того, были ли у них в течение двух лет после проведения индексной операции клинические или лабораторные признаки рецидива инфекционного процесса, проведены ли повторные санлирующие операции. В случае летального исхода беседу проводили с родственниками пациента. Все включенные пациенты были разделены на две группы в соответствии с исходами по критериям Делфи [16]: благоприятный исход (группа 1) и неблагоприятный исход (группа 2). Под благоприятным исходом понимали отсутствие клинико-лабораторных признаков рецидива инфекционного процесса и проведения санлирующего хирургического вмешательства в течение двух лет с момента проведения индексной операции.

Согласно критериям включения и невключения в исследование включено 172 человека.

К группе 1 были отнесены 95 человек (55 %), из них 37 пациентам (22 %) впоследствии не проводили хирургических вмешательств либо по причине отсутствия показаний, либо по причине удовлетворенности качеством жизни. Очередной этап хирургического вмешательства, в ходе которого не было выявлено данных за рецидив инфекционного процесса (при проведении МБИ интраоперационного материала не было получено роста микроорганизмов), перенесли 58 человек (34 %).

К группе 2 были отнесены 78 пациентов (45 %), из которых 59 пациентов (34 %) перенесли очередную санлирующую операцию по поводу рецидива инфекционного процесса, как в нашем Центре, так и за его пределами. Кроме того, в этой группе было зарегистрировано 18 летальных исходов (10 %).

На основе медицинской документации и результатов телефонного опроса сформирована база данных, в которую включены:

- антропометрические данные (возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ));
- данные анамнеза (локализация инфекционного процесса, длительность с момента проведения первичного хирургического вмешательства или того вмешательства, после которого развилась ИАИ до манифестации инфекции, длительность инфекционного процесса, число санлирующих хирургических вмешательств в анамнезе, длительность с момента последней санации до индексной операции);
- результаты лабораторного исследования крови на момент поступления и перед выпиской из стационара: количество лейкоцитов, СОЭ, уровень СРБ, гемоглобина, общего белка, альбумина, креатинина;
- результаты микробиологических исследований (МБИ) образцов биоматериала (биоптаты из свища, синовиальная жидкость, раневое отделяемое, тканевые биоптаты, удаленная металлоконструкция, гематома), полученные в до-, интра- и послеоперационном периоде;
- вид хирургического вмешательства, его длительность, интраоперационная кровопотеря, объем дренажного отделяемого;
- особенности фармакотерапии на стационарном (антибактериальная терапия (АБТ), внутривенная инфузия альбумина, препаратов железа) и амбулаторном этапах;
- наличие или отсутствие санлирующего ревизионного вмешательства в раннем послеоперационном периоде после индексной операции;
- наличие имплантата на момент выписки из стационара.

Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц программы MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США), визуализацию структуры данных и их анализ проводили с помощью программы IBM SPSS STATISTICS (версия 26). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которо-

го отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для оценки риска в группах сравнения выполняли расчет отношения шансов (OR, 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), оценку связи проводили по критерию Крамера. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антропометрические и анамнестические данные

Анализируемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ (табл.1). Преимущественной локализацией ИАИ были суставы и кости нижней конечности, ($n = 164$, 95 %) в области ТБС ($n = 94$, 55 %) или КС ($n = 33$, 19 %). Статистически значимого влияния локализации инфекционного процесса на исход лечения не установлено ($p = 0,948$).

Таблица 1

Сравнение групп по полу, возрасту, ИМТ

Факторы	Группа 1, $n = 95$	Группа 2, $n = 77$	p
Мужской пол, n (%)	47 (49)	33 (43)	$p = 0,443$
Возраст, полных лет, Ме [IQR]	63,0 [49,0–68,0]	58,0 [45,0–66,0]	$p = 0,114$
ИМТ, вес/рост ² , Ме [IQR]	27,5 [24,2–31,6]	27,8 [23,7–33,0]	$p = 0,838$

Таблица 2

Сравнение групп по анамнезу ИАИ

Факторы	Ме [IQR]		p
	Группа 1, $n = 95$	Группа 2, $n = 77$	
Период между установкой имплантата* и манифестацией инфекции (сут.)	153,5 [30–1247]	95 [23–730]	$p = 0,331$
Длительность инфекции (сут.)	610 [161–1410]	493 [121–1226]	$p = 0,345$
Период между предыдущей и индексной санирующей операцией (сут.)	241 [81–862]	135 [28–455]	$p = 0,095$

Примечание: * — после первичной или ревизионной операции.

Несмотря на отсутствие статистической значимости, у пациентов группы 2 манифестация инфекции или её рецидива развивались раньше, а длительность инфекционного процесса была меньше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Доля пациентов с впервые выполненным санирующим вмешательством составила 24 % в группе 1 и 14 % в группе 2, а две и более санации в анамнезе перенесли соответственно 40 % и 52 % пациентов ($p = 0,173$). Медиана числа санирующих операций в анамнезе составила 1 [1,2] в группе с благоприятным исходом и 2 [1,3] — в группе сравнения ($p = 0,112$).

Данные лабораторного обследования

Таблица 3

Результаты лабораторных исследований до хирургического вмешательства и перед выпиской из стационара в исследуемых группах

Показатели		Ме [IQR]		p
		Группа 1, $n = 95$	Группа 2, $n = 77$	
До хирургического вмешательства	Лейкоциты, 10^9 /л	7,6 [6,5–9,7]	8,3 [6,0–9,9]	$p = 0,625$
	СОЭ, мм/час	44 [26–63]	53 [29,5–63]	$p = 0,430$
	СРБ, мг/л	25 [10,5–40]	33 [9–75]	$p = 0,121$
	Гемоглобин, г/л	117 [104–131]	111 [97,5–132]	$p = 0,246$
	Альбумин, г/л	40 [35,5–43]	35 [33–43]	$p = 0,068$
Перед выпиской из стационара	Лейкоциты, 10^9 /л	6,6 [5,7–8,2]	6,8 [5,2–8,0]	$p = 0,749$
	СОЭ, мм/час	35 [22–52,5]	39 [22–55,5]	$p = 0,926$
	СРБ, мг/л	23,5 [12–42]	25,5 [13–52]	$p = 0,284$
	Гемоглобин, г/л	99 [95–114,5]	100 [91–108,5]	$p = 0,250$
	Альбумин, г/л	34 [32–41]	32 [28–35]	$p = 0,002^*$

При поступлении у пациентов группы 2 отмечалась тенденция к более высокому уровню показателей воспаления (количество лейкоцитов, СРБ и СОЭ) и меньшему — гемоглобина и альбумина, при этом статистически значимых различий в группах не было (табл. 3). Перед выпиской результаты лабораторного обследования у пациентов обеих групп были схожи и отражали закономерное течение послеоперационного периода. При этом обращает на себя внимание статистически значимое усиление альбуминемии у пациентов с неблагоприятным исходом ($p = 0,002$).

Особенности хирургического вмешательства

В исследуемой когорте пациентов наиболее частыми видами хирургического вмешательства были установка антимикробного спейсера ($n = 112$, 65 %), резекционная артропластика с мышечной пластикой ($n = 16$, 9 %) и ревизионное хирургическое вмешательство с сохранением металлоконструкции ($n = 11$, 6 %). При этом вид хирургического вмешательства не оказывал статистически значимого влияния на исход ($p = 0,487$). Для изготовления антимикробного спейсера применяли гентамицин-содержащий костный цемент, который дополнительно импрегнировали термостабильным антибактериальным препаратом в дозе 4 г на 40 г цемента. При данном виде хирургического вмешательства в 53 % случаев в костный цемент добавляли ванкомицин, в 15 % — меропенем, в 10 % — фосфомицин. При этом только в 23 % случаев антибиотик был активен в отношении изолированного из интраоперационного материала микроорганизма.

Объем интраоперационной кровопотери составил $Me: 600 [400-800]$ мл, статистически значимых различий в группах по данному параметру не было ($p = 0,133$). В группе 1 дренажная кровопотеря была несколько меньше, чем в группе 2: соответственно 450 [340–600] и 500 [380–750] мл ($p = 0,091$).

Данные МБИ

По результатам микробиологического исследования биоматериала, в 55 % случаях изолировали *K. pneumoniae*, в 18 % — *A. baumannii* и в 27 % случаев — *P. aeruginosa*. Распределение культуровых деления в группах сравнения показано на рис. 1.

В группе 2 в 1,3 раза чаще возбудителем ИАИ была *K. pneumoniae* и в 1,7 раза реже — *P. aeruginosa*. При этом статистически значимых различий между группами не получено ($p = 0,097$).

На дооперационном этапе при проведении микробиологического исследования биоматериала из области установки имплантата, монокультуры *K. pneumoniae*, *A. baumannii* или *P. aeruginosa* изолировали в 58 % случаев. При этом статистически значимого влияния этиологии инфекционного заболевания, информация о которой была получена на дооперационном этапе, на исход лечения не выявлено ($p = 0,895$). *K. pneumoniae*, *A. baumannii* или *P. aeruginosa* в 9,3 % случаев выделяли также из других локусов (моча — 7,6 %, кровь — 0,6 %, мокрота — 0,6 %), что указывает на потенциальную возможность гематогенного распространения возбудителя ИАИ.

В 94 % случаев ($n = 172$) возбудитель был изолирован из интраоперационных тканевых биоптатов. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами ($p = 0,192$) обращает на себя внимание, что медиана количества тканевых биоптатов, из которых был изолирован микроорганизм, в группе 1 составила 4 [2–5], а в группе 2 — 5 [3–5]. С удаленных металлоконструкций штаммы *K. pneumoniae*, *A. baumannii* или *P. aeruginosa* были выделены в 73 % наблюдений.

Доля полимикробной инфекции в группах сравнения не различалась и составила 66 % и 69 % соответственно в группах 1 и 2 ($p = 0,871$) (табл. 4). В обеих группах подавляющее большинство микробных ассоциаций с ведущими Гр(–) патогенами содержали в своем составе и Гр(+) бактерии без статистически значимых влияний состава на исход лечения ($p = 0,570$).

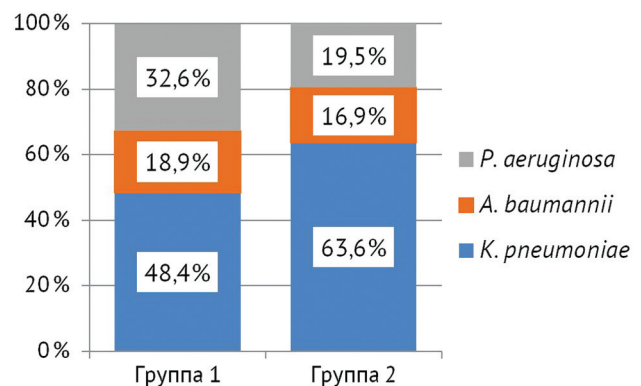


Рис. 1. Распределение пациентов в группах 1 и 2 в зависимости от изолированного возбудителя

Таблица 4

Состав микробных ассоциаций, выделенных из биоматериала пациентов групп сравнения

Состав микробных ассоциации	Группа 1, n = 63		Группа 2, n = 53	
	абс.	%	абс.	%
В составе только с Гр(–) бактериями, в том числе <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> и др.	9	14	5	9
В составе с Гр(+) бактериями, в том числе <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> и др.	54	86	48	91

Доля пациентов, у которых изолированные штаммы *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* были чувствительны к фторхинолонам, в группе 1 была в 5,25 раз больше, чем в группе 2, а доля пациентов с экстремально резистентными штаммами, напротив, в группе 2 была в 1,3 раза выше (рис. 2). При этом показано статистически значимое влияние чувствительности к антибактериальным препаратам на исход ($p = 0,011$, V Крамера = 0,254).

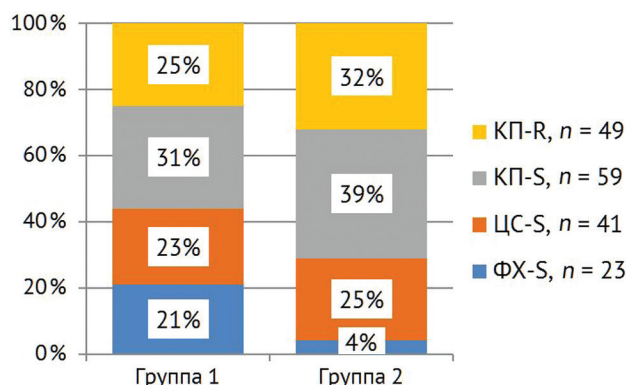


Рис. 2. Анализ чувствительности *Gr(-)* штаммов к основным антибактериальным препаратам в группах сравнения. Штаммы: ФХ-С — фторхинолон-чувствительные, ЦС-С — чувствительные к цефалоспорином, но резистентные к фторхинолонам, КП-С — чувствительные к карбапенемам, но устойчивые к фторхинолонам и цефалоспорином, КП-Р — карбапенем-резистентные

Особенности послеоперационного периода

Системную АБТ проводили всем пациентам. При этом в 10 % случаев потребовалось начать АБТ до проведения индексной операции по причине либо наличия жизнеугрожающего септического состояния, либо перенесенного ранее санирующего хирургического вмешательства. Эмпирическую АБТ ванкомицином и представителем группы фторхинолонов (ципро- или левофлоксацин) со дня хирургического вмешательства получили 9 % пациентов, а ванкомицином и цефоперазоном-сульбактамом — 29 %. В остальных случаях назначена АБТ по результатам дооперационных посевов. Этиотропная АБТ со дня хирургического вмешательства назначена 61 % пациентов, при этом статистически значимого влияния на исход это не оказало ($p = 0,120$). Установлена тенденция к более короткому курсу антибактериальной терапии в стационаре у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2: 13 [10–15] и 16 [11–24] ($p = 0,096$) соответственно.

В 86 % случаев на амбулаторном этапе назначены какие-либо пероральные антибактериальные препараты. Среди пациентов с данными рекомендациями неблагоприятные исходы встречались несколько реже ($p = 0,077$, OR 0,443, 95 % ДИ: 0,178–1,052). При этом на амбулаторном этапе фторхинолоны были рекомендованы в 55 % случаев, ко-тримоксазол — в 13 %, а одновременно фторхинолоны и ко-тримоксазол — в 9 %. Несмотря на то, что сам факт назначения данных препаратов статистически значимого влияния на исход не оказал ($p = 0,446$, $p = 0,665$ и $p = 0,300$ соответственно), подтверждено, что в случае, когда изолированный микроорганизм был чувствителен к назначаемому на амбулаторном этапе препарату, вероятность благоприятного исхода статистически значимо ($p = 0,001$) увеличилась в 7,87 раз (95 % ДИ: 2,26–27,03).

Пациентам группы 2 в сравнении с группой 1 чаще требовалось назначение инфузии раствора альбумина (в 26 % и 2 % случаев, $p = 0,003$) и препаратов железа (в 27 % и 15 % случаев, $p = 0,056$). При этом длительность назначенной симптоматической терапии в группе 2 также была дольше (табл. 5).

Кратность введения препаратов для симптоматической терапии

Таблица 5

Препарат для инфузии	Me [IQR]		<i>p</i>
	Группа 1, <i>n</i> = 63	Группа 2, <i>n</i> = 53	
Раствор альбумина	5,0 [5,0–5,0]	10,0 [5,0–11,0]	$p = 0,101$
Препараты железа	4,0 [3,0–5,0]	5,0 [5,0–10,0]	$p = 0,286$

В послеоперационном периоде у 40 пациентов (23 %) в интраоперационном материале, содержимом гематомы или раневого отделяемого получен повторный рост исследуемых возбудителей, что в 3,4 раза (95 % ДИ 1,61–7,2; $p = 0,001$) повышало риск неблагоприятного исхода в дальнейшем. Проведение ревизионного хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде потребовалось в 38 случаях (22 %), что увеличивало вероятность неблагоприятного исхода в дальнейшем в 4,86 раза (95 % ДИ 2,18–10,84; $p = 0,001$), из них санация послеоперационной раны была выполнена 19 пациентам (10,9 %), удаление МК и мышечная пластика — 8 пациентам (4,6 %), переустановка антимикробного спейсера — 7 пациентам (4 %), удаление МК — в 3 случаях (1,7 %) и артродез — в одном (0,6 %). В результате на момент выписки МК была имплантирована 133 пациентам (77 %), при этом наличие вновь установленной МК статистически значимо не влияло на вероятность неблагоприятного исхода ($p = 0,101$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гр(–) микроорганизмы *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* входят в группу часто встречающихся патогенов с регистрируемым высоким уровнем устойчивости к антибиотикам, обозначенную Infectious Diseases Society of America как «ESKAPE-патогены». По данным ВОЗ, представители этих видов отнесены к группе возбудителей с критически высоким уровнем приоритетности [17]. *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* характеризуются наличием определенного набора факторов патогенности и персистенции, включая способность к биопленкообразованию и интернализации в эукариотические клетки, включая остеобласты [18]. По мере того, как неуклонно растет разнообразие резистентных штаммов, увеличивается и частота их распространения не только среди пациентов, но и среди населения, что вызывает высокую настороженность клиницистов и системы здравоохранения [19].

Устойчивые к карбапенемам Enterobacterales (англ.: carbapenem resistant enterobacterales, CRE) имеют особое значение из-за их высокой резистентности к антибиотикам, в том числе и расширенного спектра [20]. Согласно отчету Centres for Diseases Control за 2019 г., в США с 2012 по 2017 гг. зарегистрировали 210 500 случаев инфекций, вызванных штаммами Enterobacterales, — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра или карбапенемаз, что приводит к 12 900 случаев смерти ежегодно [21]. Глобальное распространение CRE-патогенов происходит быстрыми темпами, что при развитии инфекционного процесса ограничивает выбор антимикробных препаратов полимиксинами, тигециклином, аминогликозидами и в некоторых случаях высокими дозами карбапенемов. Однако указанные препараты могут быть недостаточно эффективными и вызывать множество нежелательных реакций [22]. Кроме того, наличие у патогенов резистентности к бета-лактамам и фторхинолонам делает невозможным назначение пролонгированной этиотропной антибактериальной терапии, которая является стандартной для лечения инфекции костей и суставов, в виду отсутствия других пероральных препаратов, активных в отношении Гр(–) патогенов.

Несмотря на невысокую распространенность ИАИ, вызванной Гр(–) возбудителями [7], исходы лечения таких пациентов значительно хуже. Помимо рифампицин-устойчивых стафилококков и устойчивых к флуконазолу грибов рода *Candida*, Гр(–) микроорганизмы, резистентные к фторхинолонам, также относят к категории возбудителей, вызывающих трудноизлечимую ППИ (англ.: Difficult-to-treat, DTT), для которой доказана более высокая частота рецидивов, требующих проведения повторных saniрующих хирургических вмешательств [23].

Результаты целого ряда исследований демонстрируют, что Гр(–) этиология ИАИ является самостоятельным предиктором неблагоприятного исхода [8, 9, 12]. К примеру, I.L. Kalbian et al. неудовлетворительные результаты лечения значимо чаще наблюдали у пациентов с ППИ, вызванной Гр(–) микроорганизмами и ассоциациями Гр(–) и Гр(+) бактерий, в сравнении с инфекцией, обусловленной исключительно Гр(+) возбудителями (OR = 2,9, $p < 0,0001$; OR = 2,5, $p = 0,013$ соответственно) [24]. А метаанализ показал, что ИАИ, обусловленная микробными ассоциациями с участием Гр(–) бактерий, чаще становится причиной неудач лечения по сравнению с монобактериальной инфекцией [12]. В нашей выборке большинство случаев ИАИ (67 %) обусловлено ассоциациями бактерий, при этом доля пациентов с неблагоприятным исходом по истечению двухлетнего периода наблюдения составила 45 %, что в целом подтверждает общемировые тенденции. Также для этой когорты отмечалась высокая летальность, — 10 %, что существенно выше, чем среди пациентов с ИАИ без учета этиологии инфекционного процесса, — около 3 % в течение первого года [25]. В зависимости от вида Гр(–) возбудителя, участвующего в этиологии ИАИ, доля пациентов с благоприятным исходом лечения составила 65 % для *P. aeruginosa*, 58 % — для *A. baumannii* и 48 % — для *K. pneumoniae*. Какого-либо значимого влияния состава микробных ассоциаций на исход комплексного лечения не установлено ($p = 0,871$).

В нашем исследовании пациенты групп сравнения сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ вне зависимости от исхода лечения. Данные научных публикаций по этому вопросу разнятся. Одни авторы утверждают, что эти показатели не отличаются в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами [26], другие считают, что фактором риска неудачного исхода является женский пол и ожирение [12], третьи в качестве предиктора неблагоприятного исхода указывают пожилой возраст [15]. P.H. Hsieh et al. в исследовании, проведенном на 346 пациентах, сравнили влияние различных факторов на течение ИАИ, вызванной Гр(+) и Гр(–) микроорганизмами. В результате авторы пришли к выводу, что пациенты с ИАИ, вызванной Гр(–) микроорганизмами, были старше (средний возраст 68 лет против 59 лет; $p < 0,001$), срок от первичного ЭП до манифестации инфекционного процесса у них был короче (74 суток против 109 суток; $p < 0,001$) [27].

ИАИ, вызванная Гр(–) бактериями, часто имеет длительное, волнообразное течение, сочетающее в себе периоды обострений, требующих проведения хирургического вмешательства и антибактериальной терапии, и ремиссии. В нашем исследовании длительность инфекционного процесса в обеих группах была больше года и значимо не различалась. Интервал времени со дня хирургического вмеша-

ства до манифестации инфекции и с момента последней санирующей операции до индексной был несколько меньше в группе с неблагоприятным исходом ($p = 0,331$ и $p = 0,095$ соответственно). По данным метаанализа 11 клинических исследований, включающего 593 пациента с ППИ, вызванной Гр(–) возбудителями, острая инфекция в сравнении с хронической имела более неблагоприятное течение: доля пациентов с благоприятным исходом после двухэтапного лечения составила соответственно 66 % и 75 % при двухлетнем наблюдении [12]. Кроме того, установлено, что исходы лечения при локализации инфекции в КС были значимо хуже, чем в ТБС (соответственно 35 % против 15 %, $p = 0,002$). В нашем исследовании эти показатели не различались: при локализации ИАИ в ТБС доля пациентов с неблагоприятным исходом составила 37 %, а в КС — 39 %.

B.G. Pfang et al. пришли к выводу, что наличие большого количества санирующих операций в анамнезе является самостоятельным предиктором неблагоприятного исхода ИАИ, вызванной представителями семейства энтеробактерий [8]. Ранее при анализе исходов ИАИ, вызванных только *K. pneumoniae*, нами получены идентичные результаты [14]. В текущем исследовании не установлено межгрупповых значимых различий ($p = 0,112$) по количеству проведенных ранее санирующих операций, при этом в группе 2 было на 30 % больше пациентов с двумя и более санациями в анамнезе.

Уровни лабораторных маркеров воспаления в группах сравнения были сопоставимы в до- и послеоперационном периодах. Однако у пациентов группы 2 при поступлении наблюдалась тенденция к более выраженной гипоальбуминемии, уровень которой к моменту выписки статистически значимо отличался от группы 1 ($p = 0,002$), несмотря на то, что после операции им чаще ($p = 0,002$) и более длительно ($p = 0,101$) проводили инфузии раствора альбумина. Полученные результаты согласуются с данными N.R. Scarcella et al., которые установили, что у пациентов со сниженным уровнем альбумина чаще развивались рецидивы инфекционного процесса. Авторы считают, что значительную роль в развитии гипоальбуминемии играет наличие хронического воспаления, приводящего к иммуносупрессии, которая, в свою очередь, затрудняет ликвидацию самого инфекционного процесса, замыкая этот порочный круг [28]. Помимо этого, гипоальбуминемия приводит к снижению эффективности антибактериальной терапии за счет снижения количества транспортных белков. В результате в крови увеличивается несвязанная с альбумином фракция антибиотика, что повышает риск развития нежелательных реакций на фоне снижения антибактериальной активности препарата [29]. В связи с этим как зарубежные, так и отечественные авторы приходят к выводу, что гипоальбуминемия повышает риск инфекционных осложнений после проведения ортопедических вмешательств. Это позволяет считать данный симптом самостоятельным предиктором неудачи комплексного лечения пациентов с ИАИ [30, 31]. Еще одним возможным предиктором неудачного исхода при инфекционных заболеваниях, в том числе ИАИ, считают анемию [32]. В нашем исследовании потребность в назначении внутривенных препаратов железа также чаще наблюдалась среди пациентов группы 2 ($p = 0,056$).

Нами установлено статистически значимое ($p = 0,011$, V Крамера = 0,254) влияние чувствительности выделенных микроорганизмов к тестируемым антибактериальным препаратам на исход комплексного лечения. Среди пациентов, у которых этиология ИАИ представлена штаммами Гр(–) микроорганизмов, чувствительных к фторхинолонам, была наибольшая частота благоприятных исходов — 87 %. А среди пациентов, у которых были изолированы Гр(–) бактерии, резистентные к фторхинолонам и цефалоспорином, и микроорганизмы с экстремальной резистентностью, доля благоприятных исходов составила 49,2 и 49 % соответственно. Аналогичные результаты показали M. Fantoni et al., в работе которых успешные результаты лечения пациентов с инфекцией, обусловленной карбапенем-резистентными штаммами Гр(–) микроорганизмов, были достигнуты только в 50 % случаев [13].

Выбор препаратов для АБТ, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах — краеугольный камень в лечении пациентов с ИАИ, вызванной Гр(–) возбудителями. Основой АБТ принято считать парентеральное введение преимущественно бактерицидных антибиотиков в течение 7–14 дней со дня операции с последующим переходом на пероральные препараты до 6–8 недель после каждого из этапов хирургического лечения [33] или до трех месяцев после одноэтапного вмешательства [34]. Все включенные в наше исследование пациенты получали системную АБТ как минимум двумя препаратами. Терапию считали этиотропной при наличии чувствительности выделенного от пациента штамма микроорганизма хотя бы к одному получаемому антибиотику. Этиотропную АБТ со дня операции с учетом результатов МБИ дооперационных биоматериалов получили 61 % пациентов, включенных в исследование. При этом, медиана длительности АБТ на стационарном этапе пациентов в группе 2 была несколько больше, чем в группе 1: соответственно 16 [11–24] и 13 [10–15] суток ($p = 0,096$), что было обусловлено более частой необходимостью выполнения ревизии послеоперационной раны или невозможностью перевода пациента на этиотропную пероральную АБТ пациентов в группе 2.

Малое количество активных в отношении изучаемых патогенов пероральных антибиотиков определяет трудности с проведением пролонгированной этиотропной терапии у профильных пациентов. Выбор препаратов ограничивается представителями класса фторхинолонов и ко-тримоксазолом. Фторхинолоны выгодно отличает антибиопленочная активность, хорошая пенетрация в костную ткань и относительно хорошая переносимость [35]. В исследовании D. Rodríguez-Pardo et al., включающем 242 пациента с ИАИ, доля чувствительных к фторхинолонам изолятов Гр(–) бактерий составила 81 %, что при выполнении ревизии с сохранением МК и назначении длительной этиотропной пероральной терапии в 79 % случаев позволило купировать инфекцию при двухлетнем наблюдении [36]. В нашем исследовании именно в аналогичной группе пациентов была максимальная частота благоприятных исходов — 87 %, что подтверждает значимое влияние чувствительности патогенов к антибиотикам на исходы лечения ($p = 0,011$). Однако высокий уровень резистентности Гр(–) микроорганизмов к антибиотикам данной группы сильно ограничивает возможность их применения [37]. В исследуемой нами выборке 87 % возбудителей были устойчивы к фторхинолонам, что по данным научных публикаций неблагоприятно влияет на прогноз результатов лечения таких пациентов [36].

До настоящего времени открытым остается вопрос, есть ли целесообразность назначения фторхинолонов на амбулаторном этапе лечения при отсутствии чувствительности к ним изолятов, выделенных от пациента. Исследований, посвященных эффективности монотерапии фторхинолонами для лечения инфекции, вызванной резистентными к ним штаммами, мы не нашли. O. Grossi et al. показали, что дополнительное назначение фторхинолонов к продленной инфузии бета-лактамов весь период лечения (медиана — 90 суток) не оказывало влияния на исход лечения пациентов с ИАИ, обусловленной устойчивыми к ФХ штаммами [26]. В другом исследовании 28 профильных пациентов после санирующей операции получали комбинированную терапию цефепимом и фторхинолоном. Эффективность при двухлетнем периоде наблюдений составила 79 %, однако в работе не анализировали влияние на нее каждого антибиотика в отдельности [38]. В нашем исследовании мы также не получили значимых различий ($p = 0,446$) в эффективности лечения в зависимости от наличия или отсутствия в составе продленной АБТ препарата из группы фторхинолонов в случае устойчивости к ним патогенов.

Другим препаратом, теоретически активным в отношении ведущих Гр(–) возбудителей ортопедической инфекции, за исключением имеющей природную резистентность к препарату *P. aeruginosa*, является ко-тримоксазол. Антибиотик действует бактерицидно и способен проникать в костную ткань [39]. Однако ко-тримоксазол не обладает антибиопленочной активностью и около 70 % штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii* имеют к нему устойчивость [37, 40]. H. Cisse et al. показали, что применение комбинации фторхинолонов и ко-тримоксазола в течение 8–12 недель после хирургической санации у 30 пациентов с ИАИ, вызванной *E. cloacae*, было эффективным в 80 % случаев [41]. Эффективность ко-тримоксазола при ИАИ, вызванной другими Гр(–) возбудителями, в настоящее время не изучена. В нашем исследовании назначение ко-тримоксазола или фторхинолона при наличии чувствительности к ним выделенных от пациента изолятов статистически значимо ($p = 0,001$) увеличивало вероятность благоприятного исхода в 7,87 раз (95 % ДИ 2,26–27,03), что еще раз подтверждает важнейшую роль антибиотикорезистентности в прогнозе результата лечения для пациентов с ИАИ.

Ревизия области хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде понадобилась каждому пятому пациенту, что в 4,86 раза (95 % ДИ 2,18–10,84) увеличивало риск неблагоприятного исхода. Кроме того, получение роста Гр(–) бактерий в раннем послеоперационном периоде в 3,4 раза (95 % ДИ 1,61–7,21) увеличивало вероятность неблагоприятного исхода (V Крамера = 0,252). Культуровыделение зарегистрировано у 23 % пациентов. В большинстве случаев изолят выделяли из интраоперационного материала при выполнении ревизионной операции, реже из гематомы или раневого отделяемого.

Известно, что операция с сохранением инфицированного имплантата часто приводит к рецидивам ИАИ [8, 15]. В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев индексная операция включала полное удаление или замену инфицированного имплантата на новый. В исследуемой выборке 77 % пациентов выписаны с наличием вновь установленных МК, чаще всего антимикробных спейсеров. В результате мы не выявили статистически значимого влияния наличия МК на исход лечения ($p = 0,101$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное лечение ИАИ, обусловленной Гр(–) бактериями, при двухлетнем наблюдении в 45 % случаев ведет к неблагоприятному исходу, включая 10 % летальности. Ведущие грамотрицательные возбудители в большинстве случаев встречаются в составе смешанных с Гр(+) бактериями микробных ассоциаций. ИАИ данной этиологии характеризуется длительным рецидивирующим течением. Значимыми факторами, влияющими на риск неблагоприятного исхода в ближайшие два года после санирующей операции, являются гипоальбуминемия, как исходная, так и в послеоперационном периоде,

и ранняя ревизия послеоперационной раны с положительным ростом возбудителя из биоматериала, полученного из области хирургического вмешательства. Помимо этого на прогноз у таких пациентов значимо влияет чувствительность изолированных Гр(–) патогенов к антибактериальным препаратам, что вызывает особую озабоченность в период повсеместно растущей антибактериальной резистентности и требует разработки новых тактических подходов к лечению.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Не заявлен.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Singh JA, Yu S, Chen L, Cleveland JD. Rates of Total Joint Replacement in the United States: Future Projections to 2020-2040 Using the National Inpatient Sample. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1134-1140. doi: 10.3899/jrheum.170990.
- Tubb CC, Polkowski GG, Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(8):e340-e348. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00405.
- Birt MC, Anderson DW, Bruce Toby E, Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. *J Orthop*. 2016;14(1):45-52. doi: 10.1016/j.jor.2016.10.004.
- Liukkonen RJ, Honkanen M, Reito AP, et al. Trends in Revision Hip Arthroplasty for Prosthetic Joint Infection: A Single-Center Study of 423 Hips at a High-Volume Center Between 2008 and 2021. *J Arthroplasty*. 2023;38(6):1151-1159. doi: 10.1016/j.arth.2023.02.061.
- Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М. и др. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(1):66-75. doi: 10.17816/2311-2905-16720.
- Bozhkova S, Tikhilov R, Labutin D, et al. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip. *J Orthop Traumatol*. 2016;17(4):369-376. doi: 10.1007/s10195-016-0417-8.
- Tsikopoulos K, Meroni G. Periprosthetic Joint Infection Diagnosis: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1485. doi: 10.3390/antibiotics12101485.
- 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.
- Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty*. 2011;26(6 Suppl):104-108. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.044.
- Кочиш А.А., Божкова С.А. Современное состояние проблемы лечения пациентов с рецидивирующим течением перипротезной инфекции тазобедренного сустава (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2020;(3):11-22. doi: 10.17238/issn2226-2016.2020.3.11-22.
- Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012-2017. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1309-1319. doi: 10.1056/NEJMoa1914433.
- Gonzalez MR, Gonzalez J, Patel RV, et al. Microbiology, treatment, and postoperative outcomes of gram-negative prosthetic joint infections - a systematic review of the literature. *J Am Acad Orthop Surg*. 2024 Sep 5. doi: 10.5435/JAAOS-D-23-01203.
- Fantoni M, Borrè S, Rostagno R, et al. Epidemiological and clinical features of prosthetic joint infections caused by gram-negative bacteria. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2 Suppl):187-194. doi: 10.26355/eurrev_201904_17490.
- Туфанова О.С., Касимова А.Р., Астахов Д.И. и др. Факторы, влияющие на течение и прогноз имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *Klebsiella* spp. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(2):40-53. doi: 10.17816/2311-2905-16719.
- Paradopoulos A, Ribera A, Mavrogenis AF, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(3):294-301. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.018.
- Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(7):2374-2382. doi: 10.1007/s11999-013-2866-1.
- Abukhalil AD, Barakat SA, Mansour A, et al. ESKAPE Pathogens: antimicrobial resistance patterns, risk factors, and outcomes a retrospective cross-sectional study of hospitalized patients in Palestine. *Infect Drug Resist*. 2024;17:3813-3823. doi: 10.2147/IDR.S471645.
- Venkateswaran P, Vasudevan S, David H, et al. Revisiting ESKAPE Pathogens: virulence, resistance, and combating strategies focusing on quorum sensing. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1159798. doi: 10.3389/fcimb.2023.1159798.
- Adar A, Zayyad H, Azrad M, et al. Clinical and demographic characteristics of patients with a new diagnosis of carriage or clinical infection with carbapenemase-producing Enterobacterales: a retrospective study. *Front Public Health*. 2021;9:616793. doi: 10.3389/fpubh.2021.616793.
- Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-resistant Enterobacterales: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving enzymology. *Curr Infect Dis Rep*. 2020;22(3):6. doi: 10.1007/s11908-020-0716-3.
- ohnson A, McEntee L, Farrington N, et al. Pharmacodynamics of cefepime combined with the novel extended-spectrum- β -Lactamase (ESBL) inhibitor enmetazobactam for murine pneumonia caused by ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e00180-20. doi: 10.1128/AAC.00180-20.
- Sheu CC, Chang YT, Lin SY, et al. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. *Front Microbiol*. 2019;10:80. doi: 10.3389/fmicb.2019.00080.
- Wimmer MD, Hischebeth GTR, Randau TM, et al. Difficult-to-treat pathogens significantly reduce infection resolution in periprosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(2):115114. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115114.
- Kalbani IL, Goswami K, Tan TL, et al. Treatment outcomes and attrition in gram-negative periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2020;35(3):849-854. doi: 10.1016/j.arth.2019.09.044.
- Артюх В.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М. и др. Факторы риска летального исхода после хирургического лечения больных хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. *Гений Ортопедии*. 2021;27(5):555-561. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-5-555-561.
- Grossi O, Asseray N, Bourigault C, et al. Gram-negative prosthetic joint infections managed according to a multidisciplinary standardized approach: risk factors for failure and outcome with and without fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2593-2597. doi: 10.1093/jac/dkw202.
- Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, et al. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1036-1043. doi: 10.1086/605593.
- Scarcella NR, Mills FB, Seidelman JL, Jiranek WA. The effect of nutritional status in the treatment of periprosthetic joint infections in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2024;39(9S1):S225-S228. doi: 10.1016/j.arth.2024.06.040.
- Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99-110. doi: 10.2165/11539220-000000000-00000.

30. Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, et al. Is hypoalbuminemia associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? A study of 4517 patients from the national surgical quality improvement program. *J Arthroplasty*. 2016;31(5):963-967. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.025.
31. Божкова С.А., Ливенцов В.Н., Тихилов Р.М. и др. Белково-энергетическая недостаточность как предиктор ранних повторных ревизий после санирующих операций у пациентов с трудноизлечимой перипротезной инфекцией. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(1):39-45. doi: 10.17816/2311-2905-1717.
32. Swenson RD, Butterfield JA, Irwin TJ, et al. Preoperative anemia is associated with failure of open debridement polyethylene exchange in acute and acute hematogenous prosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(6):1855-1860. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.042.
33. Винклер Т., Трампш 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.
34. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, et al. Antibiotic therapy for 6 or 12 weeks for prosthetic joint infection. *N Engl J Med*. 2021;384(21):1991-2001. doi: 10.1056/NEJMoa2020198.
35. Azamgarhi T, Scarborough M, Peter-Akhigbe V, et al. Fluoroquinolones in orthopaedic infection: balancing risks and rewards. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(10):2413-2416. doi: 10.1093/jac/dkac286.
36. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
37. Цискарашвили АВ, Меликова РЭ, Новожилова ЕА. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности. *Гений Ортопедии*. 2022;28(2):179-188. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188.
38. Legout L, Senneville E, Stern R, et al. Treatment of bone and joint infections caused by Gram-negative bacilli with a cefepime-fluoroquinolone combination. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(10):1030-1033. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01523.x.
39. Thabit AK, Fatani DF, Bama Khrama MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis*. 2019;81:128-136. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.005.
40. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):20-31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
41. Cisse H, Vernet-Garnier V, Hentzien M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by *Enterobacter cloacae* with a fluoroquinolone-cotrimoxazole combination. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(2):245-248. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.05.010.

Статья поступила 29.01.2025; одобрена после рецензирования 03.02.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 29.01.2025; approved after reviewing 03.02.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Ольга Сергеевна Туфанова — врач — клинический фармаколог, katieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>, SPIN-код: 8704-9195;

Светлана Анатольевна Божкова — доктор медицинских наук, заведующая отделением, профессор кафедры, clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>, SPIN-код: 3086-3694;

Екатерина Михайловна Гордина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>, SPIN-код: 9647-8565;

Василий Алексеевич Артюх — доктор медицинских наук, заведующий отделением, artyukhva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>, SPIN-код: 7412-5114.

Information about the authors:

Olga S. Tufanova — Clinical Pharmacologist, katieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>, SPIN-code: 8704-9195;

Svetlana A. Bozhkova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department, Professor of Department, clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>, SPIN-code: 3086-3694;

Ekaterina M. Gordina — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>, SPIN-code: 9647-8565;

Vasily A. Artyukh — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department, artyukhva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>, SPIN-code: 7412-5114.

Научная статья

УДК [616.718.5/.6-007.24-089.227.84:004.9]-089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-334-340>



Антибактериальное действие лизоцима против возбудителей остеомиелита *S. aureus* и *S. epidermidis*

И.В. Шипицына✉, Е.В. Осипова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ирина Владимировна Шипицына, ivschimik@mail.ru

Аннотация

Введение. Использование лизоцима в качестве бактерицидного агента против ведущих возбудителей хронического остеомиелита может стать альтернативой либо дополнением к существующим антибактериальным препаратам.

Цель работы — оценить антибактериальное действие лизоцима в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*.

Материалы и методы. В качестве тест-культур использовали музейные штаммы *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990) и клинические штаммы ($n = 48$), в том числе *MRSA* ($n = 6$) и *MRSE* ($n = 6$), изолированные из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом. Антибактериальное действие лизоцима оценивали, используя диско-диффузионный метод.

Результаты. Лизоцим проявлял бактерицидное действие в отношении музейных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, зона задержки роста бактерий составляла 11–12 мм. Чувствительны к лизоциму было 87,5 % клинических штаммов *S. aureus*, диаметр зоны задержки роста составлял 9–13 мм. В отношении трех штаммов *S. aureus*, в том числе двух *MRSA*, отмечено отсутствие бактерицидного эффекта, вокруг диска наблюдали сплошной рост бактерий. Среди штаммов *S. epidermidis* антибактериальное действие лизоцима наблюдали в отношении 79,2 % изолятов, диаметр задержки роста составлял 8–11 мм. Отмечена устойчивость трех штаммов *MRSE* к лизоциму. Лизоцим усиливал действие ванкомицина и цефокситина против метициллин-чувствительных штаммов стафилококков и норфлоксацина, и ванкомицина — против метициллин-резистентных стафилококков.

Обсуждение. Несмотря на обнаруженный ингибирующий эффект, применение только одного лизоцима может быть ограничено в связи с возможностью его деградации протеазами, а также некоторой иммуногенностью. В литературе имеются работы о синергизме комбинированного действия лизоцима с различными антибиотиками на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Полученные в нашем эксперименте данные показали усиление антибактериального эффекта при совместном действии антибиотиков и лизоцима в отношении ведущих возбудителей остеомиелита.

Заключение. Установлено, что лизоцим обладает антибактериальным действием в отношении клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, в том числе и *MRSA* и *MRSE*, изолированных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом. При совместном действии лизоцима с цефотаксимом, норфлоксацином и ванкомицином наблюдается усиление антибактериального эффекта.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, лизоцим, резистентность, антимикробные пептиды, антибиотики

Для цитирования: Шипицына И.В., Осипова Е.В. Антибактериальное действие лизоцима против возбудителей остеомиелита *S. aureus* и *S. epidermidis*. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):334-340. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-334-340.

Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-334-340>



Antibacterial action of lysozyme against osteomyelitis agents: *S. aureus* and *S. epidermidis*

I.V. Shipitsyna✉, E.V. Osipova

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Irina V. Shipitsyna, ivschimik@mail.ru

ABSTRACT

Introduction The use of lysozyme as a bactericidal agent against the leading pathogens of chronic osteomyelitis can become an alternative or supplement to existing antibacterial drugs.

Purpose To study the antibacterial effect of lysozyme against clinical strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*

Materials and methods Control strains of *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990) and clinical strains ($n = 48$), including *MRSA* ($n = 6$) and *MRSE* ($n = 6$), isolated from wounds and fistulas of patients with chronic osteomyelitis were used as test cultures. The antibacterial effect of lysozyme was assessed using the disk diffusion method.

Results Lysozyme exhibited bactericidal activity against control strains of *S. aureus* and *S. epidermidis*, the growth inhibition zone of bacteria was 11–12 mm. Among clinical strains of *S. aureus*, 87.5 % were sensitive to lysozyme, the growth inhibition zone diameter was 9–13 mm. No bactericidal effect was observed against three strains of *S. aureus*, including two *MRSAs*, and continuous bacterial growth was observed around the disk. Among strains of *S. epidermidis*, the antibacterial activity of lysozyme was observed against 79.2 % of isolates, the growth inhibition diameter was 8–11 mm. Resistance of three *MRSE* strains to lysozyme was noted. Lysozyme enhanced the effect of vancomycin and ceftazidime against methicillin-sensitive staphylococci and norfloxacin and vancomycin against methicillin-resistant staphylococci.

Discussion Despite the inhibitory effect found, the use of lysozyme alone may be limited due to its possible degradation by proteases, as well as some immunogenicity. There are studies on the synergism of the combined action of lysozyme with various antibiotics on gram-positive and gram-negative bacteria. The data obtained in our experiment showed an increased antibacterial effect by the combined action of antibiotics and lysozyme against the leading causative agents of osteomyelitis.

Conclusion It has been established that lysozyme has an antibacterial effect against clinical strains of *S. aureus*, *S. epidermidis*, including *MRSA* and *MRSE*, isolated from wounds of patients with chronic osteomyelitis. An increased antibacterial effect is observed by a combined action of lysozyme with ceftazidime, norfloxacin and vancomycin.

Keywords: chronic osteomyelitis, lysozyme, resistance, antimicrobial peptides, antibiotics

For citation: Shipitsyna IV, Osipova EV. Antibacterial action of lysozyme against osteomyelitis agents: *S. aureus* and *S. epidermidis*. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):334–340. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-334-340.

ВВЕДЕНИЕ

Чаще всего остеомиелит вызывают бактерии рода *Staphylococcus*, преимущественно *S. aureus* и *S. epidermidis* (включая метициллин-устойчивые штаммы *MRSA* и *MRSE*), которые демонстрируют высокую степень резистентности к традиционным антибиотикам. Это делает лечение пациентов с остеомиелитом сложным и требует поиска новых, более эффективных препаратов [1–4].

Как альтернатива или в дополнении к существующим антибактериальным средствам, актуальным направлением может стать использование лизоцима в качестве бактерицидного агента против ведущих возбудителей хронического остеомиелита. Лизоцим — это антимикробный фермент, который содержится в различных биологических жидкостях, таких как слюна, слезы и грудное молоко [5, 6]. Лизоцимы подразделяются на три основных семейства: куриный тип (с-тип), гусиный тип (g-тип) и беспозвоночный тип (i-тип). Также известны лизоцимы фагового типа, бактериального типа и растительного типа. Куриный и человеческий являются лизоцимами с-типа. Куриный состоит из 129 аминокислотных остатков (14,3 кДа), человеческий — из 130 аминокислотных остатков (14,7 кДа). Между последовательностью человеческих и куриных лизоцимов существует идентичность 59 %, но антибактериальная активность куриного лизоцима в три раза ниже, чем антибактериальная активность человеческого, однако его использование ограничено из-за доступности ресурсов [5, 7, 8].

Поскольку лизоцим является естественным компонентом организма, он обычно хорошо переносится и имеет низкий риск токсичности, поэтому его используют в медицинских целях. Лизоцим разрушает пептидогликаны, которые составляют клеточную стенку бактериальных клеток, что приводит к осмотическому разрушению и гибели бактерий [8]. Комбинация лизоцима с антибактериальными препаратами может усиливать их действие [9, 10]. Лизоцим также способен модулировать иммунный ответ организма [7, 8]. В настоящее время лизоцим уже используется как консервант и антисептик [6, 8]. Перспектива использования лизоцима в качестве антибактериального агента против ведущих возбудителей остеомиелита может расширить область его применения в медицине.

Цель работы — оценить антибактериальное действие лизоцима в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве тест-культур использовали музейные штаммы *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990) и клинические штаммы ($n = 48$), в том числе *MRSA* ($n = 486$) и *MRSE* ($n = 486$), изолированные из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом.

Идентификацию бактерий осуществляли на бактериологическом анализаторе BactoScreen (ООО НПФ «Литех»). Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом. Оценку результатов проводили, используя критерии EUCAST (2017–2022 гг.). Выявление генов метициллин-резистентных стафилококков в биологическом материале осуществляли с использованием набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК *MSSA* и *MRSA*, *MSSE* и *MRSE* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс *MRSA*-скрин-титр-FL».

Антибактериальное действие лизоцима оценивали, используя диско-диффузионный метод. На поверхность плотной питательной среды (агар Мюллера – Хинтона), засеянной газоном суточной культуры *S. aureus* или *S. epidermidis*, помещали диски из картона фильтровального технического (ГОСТ 6722–75) и диски с антибиотиками, пропитанные лизоцимом (CAS-№ 9001-63-2, 20000 U/mg, AppliChem) в концентрации 30 мкг/мл. Чашки Петри с посевами инкубировали в термостате при температуре 37 °C. Через 24 ч. фиксировали результаты, измеряя зону задержки роста вокруг диска. Действие лизоцима на музейные штаммы проводили в шести повторях.

Проанализированы профили резистентности бактерий *S. aureus*, *S. epidermidis* к четырем тестируемым АМП (антимикробным препаратам): цефокситин (FOX), гентамицин (GEN), норфлоксацин (NOR), ванкомицин (VAN).

Для статистической обработки полученных данных использовали программы Gnumeric 1.12.17 и электронные таблицы LibreOffice (версия: 5.4.1.2). Проверку выборок на соответствие определённому закону распределения проводили с помощью критерия Андерсона – Дарлинга. Учитывая, что данные в выборках подчинялись нормальному распределению, для проверки гипотезы о равенстве средних значений применяли критерий Стьюдента. Цифровые данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Микробиологические исследования проведены в лаборатории микробиологии НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Музейные культуры *S. aureus* и *S. epidermidis* были чувствительны к действию лизоцима (рис. 1). Среди клинических изолятов бактерий встречались как чувствительные, так и не чувствительные к лизоциму штаммы.

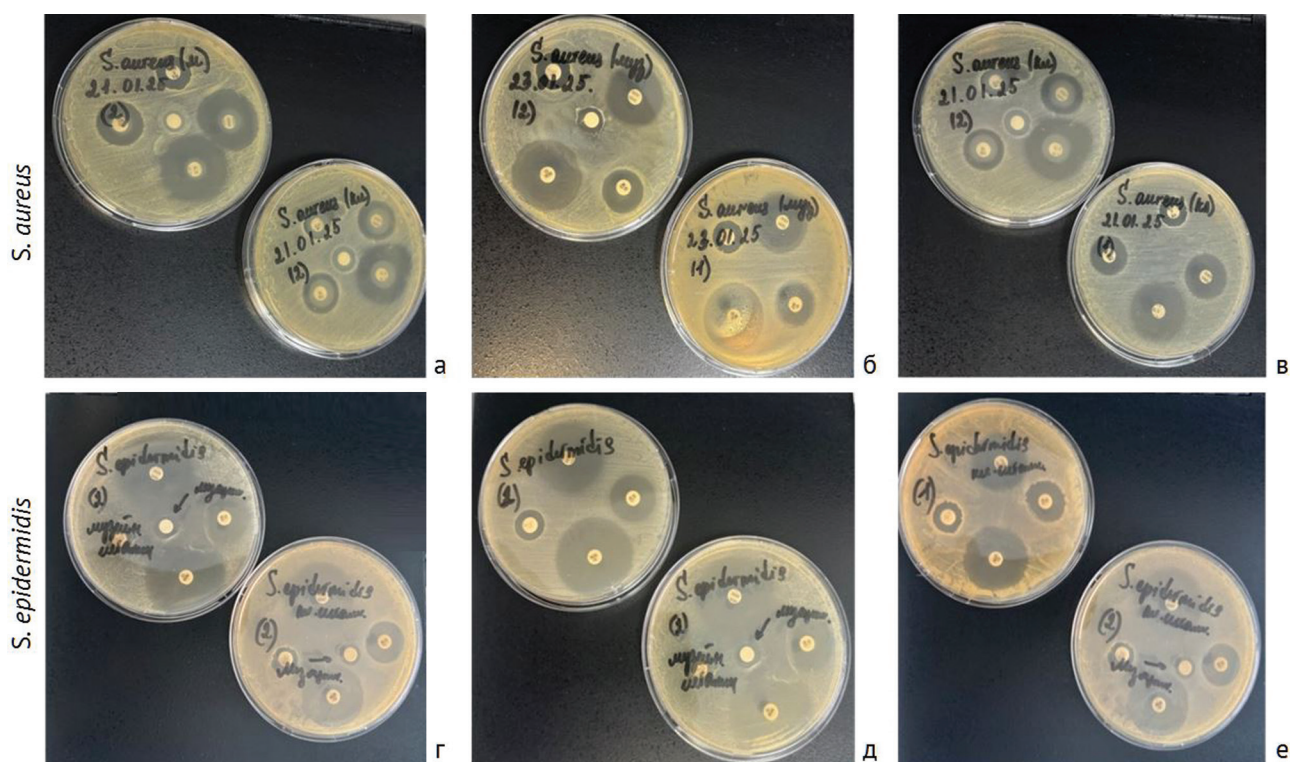


Рис. 1. Антибактериальное действие лизоцима совместно с антибиотиками и без антибиотиков на музейные и клинические штаммы бактерий *S. aureus*, *S. epidermidis*: а, г — музейные и клинические штаммы; б, д — музейные штаммы, в, е — клинические штаммы

Значимых различий в диаметре задержки роста между музейными и клиническими штаммами не наблюдали (табл. 1).

Лизоцим в концентрации 30 мкг/мл проявлял бактерицидное действие в отношении музейных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, зона задержки роста бактерий составляла 11–12 мм. Среди клинических штаммов *S. aureus* чувствительность к лизоциму выявлена в 87,5 %, диаметр зоны задержки роста составлял 9–13 мм. В отношении трех штаммов *S. aureus*, в том числе двух MRSA, отмечено отсутствие бактерицидного эффекта, вокруг диска наблюдали сплошной рост бактерий.

Среди штаммов *S. epidermidis* антибактериальное действие лизоцима наблюдали в отношении 79,2 % изолятов, диаметр задержки роста составлял 8–11 мм. Отмечена устойчивость трех штаммов MRSE к лизоциму.

Штаммы *S. aureus* ($n = 18$) и *S. epidermidis* ($n = 18$) были чувствительны к действию тестируемых антибактериальных препаратов. Лизоцим усиливал действие антибиотиков, что выражалось в увеличении зоны задержки роста бактерий вокруг дисков. Значимые отличия наблюдали для ванкомицина и цефокситина (табл. 2).

В отношении метициллин-резистентных стафилококков лизоцим не усиливал действие цефокситина и гентамицина. Значимые отличия наблюдали только для норфлоксацина и ванкомицина (табл. 3).

Таблица 1

Зона задержки роста бактерий *S. aureus* и *S. epidermidis* после воздействия лизоцима (30 мкг/мл)

Микроорганизм	Диаметр зоны задержки роста, мм
<i>S. aureus</i> ATCC 25923 ($n = 6$)	$11,3 \pm 0,47$
<i>S. aureus</i> ($n = 24$)	$11,2 \pm 1,10$
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228 ($n = 6$)	$10,0 \pm 0,43$
<i>S. epidermidis</i> ($n = 24$)	$10,5 \pm 1,05$

Таблица 2

Зона задержки роста метициллин-чувствительных стафилококков, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом под воздействием лизоцима

Препарат (мкг)	Диаметр зоны задержки роста, мм			
	MSSA, (n = 18)		MSSE, (n = 18)	
	–	+ лизоцим (30)	–	+ лизоцим (30)
Цефокситин (30)	23,3 ± 0,47	26,5 ± 0,81* p = 0,02476	33,3 ± 2,10	35,7 ± 1,90
Норфлоксацин (10)	29,0 ± 0,82	30,0 ± 0,79	31,3 ± 0,83	32,0 ± 1,40
Гентамицин (10)	19,0 ± 1,40	19,7 ± 1,24	20,8 ± 6,60	22,3 ± 1,80
Ванкомицин (5)	13,7 ± 0,94	15,8 ± 0,47* p = 0,0404	15,0 ± 0,51	17,3 ± 1,10* p = 0,0216

Примечание: * – уровень значимости различий между группами, p < 0,05.

Таблица 3

Зона задержки роста метициллин-резистентных стафилококков, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом под воздействием лизоцима

Препарат (мкг)	Диаметр зоны задержки роста, мм			
	MSSA, (n = 6)		MSSE, (n = 6)	
	–	+ лизоцим (30)	–	+ лизоцим (30)
Цефокситин (30)	20,3 ± 0,84	20,0 ± 0,82	19,5 ± 1,10	20,0 ± 0,80
Норфлоксацин (10)	27,3 ± 1,25	30,2 ± 0,61* p = 0,0248	29,8 ± 1,03	32,2 ± 0,62* p = 0,0242
Гентамицин (10)	18,8 ± 0,24	18,5 ± 0,20	10,7 ± 0,94	12,0 ± 0,41
Ванкомицин (5)	14,3 ± 0,47	14,2 ± 0,62	14,7 ± 0,47	17,5 ± 0,72* p = 0,025

Примечание: * – уровень значимости различий между группами, p < 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически значимым патогеном при хроническом остеомиелите считается *S. aureus*, который, взаимодействуя с клетками организма посредством варианта малых колоний (SCV), образованием биопленок и секрецией токсина, индуцирует воспалительную реакцию, вызывая гибель клеток путем апоптоза и некроза [1]. Важная роль в развитии инфекций при хроническом остеомиелите принадлежит и бактериям *S. epidermidis* [3, 11]. В последнее десятилетие отмечается увеличение числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, что приводит к неэффективности традиционных подходов в лечении пациентов с хроническим остеомиелитом и определяет необходимость поиска новых препаратов [2, 4].

Перспективным направлением считается использование антимикробных пептидов системы врожденного иммунитета [12]. Известно, что пептиды, полученные в результате расщепления лизоцима, проявляют антимикробную активность, в первую очередь, против грамположительных бактерий [13]. Они могут действовать напрямую (литический эффект) или косвенно (модулировать иммунную систему). Антибактериальный механизм лизоцима обусловлен его мурамидазной активностью, которая гидролизует β-1,4-гликозидную связь пептидогликанов, способностью связываться с нуклеиновыми кислотами микроорганизмов и вызывать мутацию или распад бактериального генетического материала [5, 14, 15].

Из-за различий в механизмах устойчивости бактерий к антибиотикам и антимикробным пептидам клиническое применение лизоцима имеет меньший риск развития резистентности у микроорганизмов. Считается, что устойчивость к пептидогликанразлагающим ферментам у бактерий развивается редко, являясь результатом горизонтального переноса детерминант устойчивости, а не мутацией *de novo* [16].

По данным литературы, обнаружен ингибирующий эффект лизоцима, полученного из яичного белка, на лекарственно-устойчивые бактерии, в том числе на MRSA [17]. В нашем исследовании 87,5 % MSSA, 79,2 % MSSE и 50 % штаммов MRSA и MRSE были чувствительны к действию лизоцима.

Применение только одного лизоцима может быть ограничено в связи с возможностью его деградации протеазами, присутствующими в жидкостях организма, а также некоторой иммуногенностью, которая при повторном использовании может вызывать иммунные реакции [18, 19]. Вопрос о лизоциме как аллергене остаётся спорным. Одни исследователи считают, что лизоцим, являясь компонентом иммунной системы человека, не вызывает аллергической реакции [20]. В других исследованиях показано,

что он действует как слабый аллерген [21, 22]. Кроме того, при нанесении непосредственно на поверхность раны лизоцим может легко смываться экссудатом. В связи с этим разрабатывают новые методы доставки лизоцима в очаг инфекции для повышения эффективности его воздействия и уменьшения побочных эффектов [23]. К ним относятся гидрогели, нанопленки, волокнистые мембраны и композитные системы с модифицированным лизоцимом, что позволит улучшить стабильность лизоцима и снизить его иммуногенность [24, 25].

Одним из видов альтернативного использования пептидов является применение их в сочетании с традиционными антибиотиками для лечения пациентов с остеомиелитом [26]. Полученные в нашем эксперименте данные показали усиление действия антибиотиков в отношении всех чувствительных микроорганизмов, однако значимые различия были установлены для комбинации лизоцима с ванкомицином и цефокситином. В отношении метициллин-резистентных штаммов стафилококков усиление антимикробной активности отмечали только для комбинации лизоцима с ванкомицином и норфлоксацином.

При изучении комбинированного действия лизоцима, полученного из яичного белка, с различными антибиотиками (гентамицин, офлоксацин, оксациллин, рифампицин, полимиксин В, ванкомицин, ципрофлоксацин и тетрациклин) на грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая чувствительные и устойчивые к лекарственным препаратам штаммы, установлен синергетический механизм действия, снижающий устойчивость микробов [9, 26, 27]. Антибактериальные пептиды изменяют проницаемость клеточной мембраны, позволяя большему количеству антибиотика проникать в клетку и связываться с внутриклеточными мишенями, усиливая его действия и снижая побочные эффекты высоких концентраций [9, 10].

Исследователями показано, что бактерицидный эффект от совместного действия лизоцима и антибиотика в отношении планктонных клеток и биоплёнок, полученных *in vitro*, более выражен по сравнению с применением препаратов по отдельности [28].

В то же время, необходимо учитывать тот факт, что у всех бактерий имеются как общие, так и специфические механизмы защиты от факторов врожденного иммунитета. К механизмам устойчивости, используемым грамположительными бактериями, в том числе *S. aureus*, относятся изменения заряда и состава клеточной стенки. Чувствительность грамположительных бактерий к антимикробным пептидам зависит от: содержания отрицательно заряженных тейхоевых кислот в клеточной стенке, которые связывают лизоцимы и снижают их ферментативную активность [8, 19]; инактивации пептидов за счет связывания их поверхностными или секретируемыми белками и полисахаридами; расщепления антимикробных пептидов бактериальными протеазами; адаптации бактерий к воздействию антимикробных пептидов; вытеснения антимикробных пептидов эффлюксными насосами и транспортными системами [16, 29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что лизоцим обладает антибактериальным действием в отношении клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, в том числе и MRSA и MRSE, изолированных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом. При совместном действии лизоцима с цефотаксимом, норфлоксацином и ванкомицином наблюдается усиление антибактериального эффекта.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Не заявлен.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nasser A, Azimi T, Ostadmohammadi S, Ostadmohammadi S. A comprehensive review of bacterial osteomyelitis with emphasis on *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2020;148:104431. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104431.
2. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности у лиц с хроническим остеомиелитом за трехлетний период. *Гений ортопедии*. 2022;28(2):189-193. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193.
3. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2019;25(4):610-621. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
4. Besal R, Adamić P, Beović B, Papst L. Systemic Antimicrobial Treatment of Chronic Osteomyelitis in Adults: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):944. doi: 10.3390/antibiotics12060944.
5. Овсянников В. Г., Торопкина Ю. Е., Краскевич В. В. и др. Лизоцим — грани возможного. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(3). doi: 10.17513/spno.29903.
6. Потапов М. И. Функции, свойства и использования лизоцима. *Тенденции развития науки и образования*. 2022;(84):120-124. doi: 10.18411/trnio-04-2022-80.
7. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(14):6-12. Доступно по: <https://umedp.ru/upload/iblock/645/Lizobakt.pdf>. Ссылка активна на 13.03.2025.

8. Ferraboschi P, Ciceri S, Grisenti P. Applications of Lysozyme, an Innate Immune Defense Factor, as an Alternative Antibiotic. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(12):1534. doi: 10.3390/antibiotics10121534.
9. Zharkova MS, Orlov DS, Golubeva OY, et al. Application of antimicrobial peptides of the innate immune system in combination with conventional antibiotics—a novel way to combat antibiotic resistance? *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:128. doi: 10.3389/fcimb.2019.00128.
10. Wang X, Zhang M, Zhu T, et al. Flourishing antibacterial strategies for osteomyelitis therapy. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(11):e2206154. doi: 10.1002/adv.202206154.
11. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Резистентность *S. epidermidis*, выделенных из ран пациентов с гнойной инфекцией костей и суставов, к антибактериальным препаратам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(9):43–48. doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-9-43-48.
12. Шамова О.В., Жаркова М.С., Чернов А.Н. и др. Антимикробные пептиды врожденного иммунитета как прототипы новых средств борьбы с антибиотикорезистентными бактериями. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2021;1(1):146–172.
13. Carrillo W, Lucio A, Gaibor J, et al. Isolation of Antibacterial Hydrolysates from Hen Egg White Lysozyme and Identification of Antibacterial Peptides. *J Med Food*. 2018;21(8):808–818. doi: 10.1089/jmf.2017.0134.
14. Wu T, Jiang Q, Wu D, et al. What is new in lysozyme research and its application in food industry? A review. *Food Chem*. 2019;274:698–709. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.017.
15. Primo ED, Otero LH, Ruiz F, et al. The disruptive effect of lysozyme on the bacterial cell wall explored by an in-silico structural outlook. *Biochem Mol Biol Educ*. 2018;46(1):83–90. doi: 10.1002/bmb.21092.
16. Grishin AV, Karyagina AS, Vasina DV, et al. Resistance to peptidoglycan-degrading enzymes. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(6):703–726. doi: 10.1080/1040841X.2020.1825333.
17. Chen LL, Shi WP, Zhang TD, et al. Antibacterial activity of lysozyme-loaded cream against MRSA and promotion of scalded wound healing. *Int J Pharm*. 2022;627:122200. doi: 10.1016/j.iuphar.2022.122200.
18. Zou L, Xiong X, Liu H, et al. Effects of dietary lysozyme levels on growth performance, intestinal morphology, immunity response and microbiota community of growing pigs. *J Sci Food Agric*. 2019;99(4):1643–1650. doi: 10.1002/jsfa.9348.
19. Ragland SA, Criss AK. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. doi: 10.1371/journal.ppat.1006512.
20. Taylor TM, Johnson EA, Larson AE. Lysozyme. In: Davidson PM, Taylor TM, David JRD. (eds.). *Antimicrobials in Food*. Boca Raton: CRC Press; 2020:445–474. doi: 10.1201/9780429058196.
21. Brasca M, Morandi S, Silveti T, et al. Different analytical approaches in assessing antibacterial activity and the purity of commercial lysozyme preparations for dairy application. *Molecules*. 2013;18(5):6008–6020. doi: 10.3390/molecules18056008.
22. Silveti T, Morandi S, Hintersteiner M, Brasca M. Use of hen egg white lysozyme in the food industry. In: Hester PY. (ed.). *Egg Innovations and Strategies for Improvements*. San Diego, CA: Academic Press; 2017:233–242. doi:10.1016/B978-0-12-800879-9.00022-6.
23. Wu T, Huang J, Jiang Y, et al. Formation of hydrogels based on chitosan/alginate for the delivery of lysozyme and their antibacterial activity. *Food Chem*. 2018;240:361–369. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.07.052.
24. Gong W, Huang HB, Wang XC, et al. Construction of a sustained-release hydrogel using gallic acid and lysozyme with antimicrobial properties for wound treatment. *Biomater Sci*. 2022;10(23):6836–6849. doi: 10.1039/d2bm00658h.
25. Zhao M, Huang M, Li Z. Exploring the therapeutic potential of recombinant human lysozyme: a review on wound management system with antibacterial. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1292149. doi: 10.3389/fbioe.2023.1292149.
26. Wu CL, Peng KL, Yip BS, et al. Boosting Synergistic Effects of Short Antimicrobial Peptides With Conventional Antibiotics Against Resistant Bacteria. *Front Microbiol*. 2021;12:747760. doi: 10.3389/fmicb.2021.747760.
27. Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M, et al. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and Their Resistance Mechanisms in Bacteria. *Microb Drug Resist*. 2018;24(6):747–767. doi: 10.1089/mdr.2017.0392.
28. Thellin O, Zorzi W, Zorzi D, et al. Lysozyme as a cotreatment during antibiotics use against vaginal infections: An in vitro study on *Gardnerella vaginalis* biofilm models. *Int Microbiol*. 2016;19(2):101–107. doi: 10.2436/20.1501.01.268.
29. Assoni L, Milani B, Carvalho MR, et al. Resistance Mechanisms to Antimicrobial Peptides in Gram-Positive Bacteria. *Front Microbiol*. 2020;11:593215. doi: 10.3389/fmicb.2020.593215.
30. Гордина Е.М., Горовиц Э.С., Лемкина Л.М., Пospelova С.В. Изучение устойчивости к лизоциму бактерий рода *Staphylococcus*. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018;(1):12–14.

Статья поступила 19.02.2025; одобрена после рецензирования 11.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 19.02.2025; approved after reviewing 11.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Ирина Владимировна Шипицына — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ivschimik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;

Елена Владимировна Осипова — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, E-V-OsipovA@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

Information about the authors:

Irina V. Shipitsyna — Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, ivschimik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;

Elena V. Osipova — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, E-V-OsipovA@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

Научная статья

УДК 617.584-77:616.718.5-089.843:616.72-018.3]-092.9

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-341-349>

Ремоделирование суставного хряща и субхондральной зоны большеберцовой кости при экзопротезировании конечности

Т.А. Ступина^{1✉}, А.А. Еманов¹, В.П. Кузнецов^{1,2}, Е.Н. Овчинников¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Татьяна Анатольевна Ступина, StupinaSTA@mail.ru

Аннотация

Введение. Экзопротезирование конечностей путем остеointegrации открывает новые возможности протезирования. Современные протезы становятся более высокотехнологичными, что требует глубокого понимания анатомо-функциональных особенностей костно-суставной системы.

Цель работы — выявить особенности структурной реорганизации суставного хряща и субхондральной зоны большеберцовой кости при протезировании голени имплантатом с кальций-фосфатным покрытием и имплантатом без дополнительного покрытия.

Материалы и методы. Исследование выполнено на пяти интактных (контроль) и шести опытных собаках мужского пола (возраст — $(1,8 \pm 0,5)$ г, масса — $(19,0 \pm 1,2)$ кг). Животным моделировали культю большеберцовой кости на границе средней и верхней трети диафиза, через 2,5 мес. устанавливали имплантат типа Press-Fit. В зависимости от материала имплантата животные разделены на группы: группа 1 — сплав Ti6Al4V ($n = 3$); группа 2 — сплав Ti6Al4V с кальций-фосфатным покрытием ($n = 3$). Срок эксперимента — 180 сут. после протезирования. Гистоморфометрическое исследование суставного хряща и субхондральной зоны выполнено по парафиновым срезам с помощью микроскопа AxioScore. A1 с камерой AxioCam и программного обеспечения Zenblue (CarlZeissMicroImagingGmbH, Германия).

Результаты. Ремоделирование костной ткани выражалось истончением субхондральной костной пластинки, остеоллизом, изменением архитектоники костных трабекул в субхондральной трабекулярной кости, снижением минерализации костной ткани. Наблюдаемые признаки интенсивнее выражены в группе 1. Признаки репаративного остеогенеза, остеобласты на поверхности костных трабекул, отмечены в группе 2. Зарегистрировано снижение параметра «толщина субхондральной костной пластинки» в группе 1 в два раза, в группе 2 — в 1,5 раза относительно контроля. Значения параметра «площадь трабекул» снижены в группе 1 на 17 %, в группе 2 — на 10 %. Статистически значимое снижение значений толщины суставного хряща зарегистрировано в группе 1 и сопровождалось большей (в 1,8 раза) частотой встречаемости сосудов в глубокой зоне хряща по сравнению с группой 2.

Обсуждение. Выявленные изменения субхондральной зоны соответствовали стадии 0 (по классификации O-M. Aho et al., 2017), — очень ранние признаки остеоартроза, когда субхондральный склероз не выражен, субхондральная костная пластина — тонкая. Структурные изменения суставного хряща соответствовали степени 0–1 по гистологической классификации Международного общества изучения остеоартроза OARSI.

Заключение. Гистоморфометрические изменения остеохондрального компонента большеберцового плато при протезировании голени (истончение субхондральной костной пластинки, редификация субхондральной трабекулярной кости, проникновение сосудов в некальцифицированный хрящ) являются предикторами артроза. Применение имплантатов группы 2 способствует снижению интенсивности процессов резорбции костной ткани и активации процессов репаративного остеогенеза.

Ключевые слова: экзопротезирование, титановый имплантат, кальций-фосфатное покрытие, суставной хрящ, субхондральная кость, гистоморфометрия

Для цитирования: Ступина Т.А., Еманов А.А., Кузнецов В.П., Овчинников Е.Н. Ремоделирование суставного хряща и субхондральной зоны большеберцовой кости при экзопротезировании конечности. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):341-349. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-341-349.



Remodeling of articular cartilage and subchondral zone of the tibia in exo-prosthetics of the limb

T.A. Stupina^{1✉}, A.A. Emanov¹, V.P. Kuznetsov^{1,2}, E.N. Ovchinnikov¹

¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

² Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract

Introduction Exo-prosthetics of limbs through osseointegration opens up new possibilities in prosthetics. Modern prostheses are becoming more high-tech, which requires deep understanding of the anatomical and functional features of the bone-joint system.

Aim To identify features of structural reorganization of articular cartilage and subchondral zone of the tibia in lower leg prosthetics using an implant with calcium phosphate coating and an implant without additional coating.

Materials and methods The study was performed on 5 intact (control) and 6 experimental dogs (age 1.8 ± 0.5 years, weight 19 ± 1.2 kg). A tibial stump was modeled in the animals at the border of the middle and upper third of the diaphysis. After 2.5 months a PressFit type implant was installed. Depending on the Press-Fit type, the animals were divided into groups: group 1 made of Ti6Al4V alloy ($n = 3$); group 2 of Ti6Al4V alloy with calcium phosphate coating ($n = 3$). Duration of the experiment was 180 days after prosthesis fitting. Histomorphometric study of the articular cartilage and subchondral zone was performed on paraffin sections using an AxioScope.A1 microscope supplied with AxioCam camera and Zenblue software (CarlZeissMicroImagingGmbH, Germany).

Results Bone tissue remodeling was expressed by thinning of the subchondral bone plate, osteolysis, changes in the architecture of bone trabeculae in the subchondral trabecular bone, and a decrease in bone tissue mineralization. These signs were more intense in group 1. Signs of reparative osteogenesis with osteoblasts on the surface of bone trabeculae were noted in group 2. Subchondral bone plate thickness reduced twofold in group 1, and by 1.5 times in group 2 relative to the control. The values of the parameter of trabecular area were reduced in group 1 by 17 % and in group 2 by 10 %. Statistically significant decrease in the values of articular cartilage thickness was recorded in group 1 and was accompanied by a higher (by 1.8 times) frequency of vessels been found in the deep zone of cartilage compared to group 2.

Discussion The identified changes in the subchondral zone corresponded to stage 0 (according to the O-M classification. Aho et al., 2017): very early signs of osteoarthritis, when subchondral sclerosis is not pronounced, the subchondral bone plate is thin. Structural changes in articular cartilage corresponded to grade 0–1 according to the histological classification of the International Society for the Study of Osteoarthritis OARSI.

Conclusion Histomorphometric changes in the osteochondral component of the tibial plateau during lower leg prosthetics (thinning of the subchondral bone plate, rarefaction of the subchondral trabecular bone, penetration of vessels into non-calcified cartilage) are predictors of arthrosis. The use of implants made of Ti6Al4V alloy coated with a calcium phosphate provides reduction of bone resorption intensity and activates reparative osteogenesis.

Keywords: exo-prosthetics, titanium implant, calcium phosphate coating, articular cartilage, subchondral bone, histomorphometry

For citation: Stupina TA, Emanov AA, Kuznetsov VP, Ovchinnikov EN. Remodeling of articular cartilage and subchondral zone of the tibia in exo-prosthetics of the limb. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):341-349. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-341-349.

ВВЕДЕНИЕ

Экзопротезирование конечностей путем остеointеграции обеспечивает физиологическую весовую нагрузку, остеоперцептивную сенсорную обратную связь, улучшенный диапазон движений в проксимальном суставе, что способствует созданию полнофункциональной искусственной конечности и открывает новые возможности протезирования [1–3]. Современные протезы становятся все более сложными и высокотехнологичными, требуя глубокого понимания анатомо-функциональных особенностей костно-суставной системы [4–6]. Изучение структурной реорганизации основных элементов смежного сустава при протезировании имеет большое значение для разработки реабилитационных программ, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

В проведенных ранее исследованиях при одноэтапной технологии протезирования голени отмечена стабильность и приживаемость имплантата типа Press-Fit с костеобразованием по всей длине [7], при этом в смежном суставе выявлены структурные изменения мышечков бедра в зоне контакта гиалинового хряща с субхондральной костью [8]. Многочисленные работы последних лет демонстрируют всё больше доказательств первостепенности патологических изменений в субхондральной кости при развитии артроза [9–11]. На сегодняшний день существует острая необходимость в разработке способов визуализации и гистологической количественной оценки процессов ремоделирования субхондральной зоны [12, 13].

Изучение процессов остеointеграции имплантатов направлено на улучшение контакта между костной тканью и имплантатом путем воздействия на состав имплантата и микроструктуру его поверхности [14, 15], на регенерирующую на поверхности имплантата костную ткань [16], а также нанесением лекарственных и биологически активных веществ на поверхность имплантата [17, 18].

Исследования структурной реорганизации суставного хряща смежного сустава при протезировании конечности малочисленны, не изучены особенности перестройки субхондральной зоны и гистологические предикторы артроза, что определило цель исследования.

Цель работы — выявить особенности структурной реорганизации суставного хряща и субхондральной зоны большеберцовой кости при протезировании голени имплантатом с кальций-фосфатным покрытием и имплантатом без дополнительного покрытия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование проведено на шести беспородных собаках мужского пола (возраст — $(1,8 \pm 0,5)$ г, масса тела — $(19,0 \pm 1,2)$ кг), которым моделировали культю большеберцовой кости на границе средней и верхней трети диафиза.

Через 2,5 мес. животным устанавливали имплантат типа Press-Fit [19]. Затем имплантат фиксировали и выполняли компрессионную нагрузку на кость $F_n = 20$ Н с помощью специального устройства (рис. 1) [20] в течение 35 дн., после чего устанавливали экзопротез. Животных разделили на две равные группы в зависимости от материала имплантата: группа 1 — из сплава Ti6Al4V ($n = 3$); группа 2 — из сплава Ti6Al4V с кальций-фосфатным покрытием ($n = 3$). Срок эксперимента — 180 сут. после протезирования.



Рис. 1. Рентгенограммы большеберцовой кости при протезировании имплантатом типа Press-Fit с установкой компрессионного устройства

Объекты исследования — суставной хрящ и субхондральная зона большеберцовой кости.

В качестве контроля исследовали суставной хрящ и субхондральную зону большеберцовой кости трех интактных собак.

Этические принципы

Исследование проведено согласно принципам Европейской конвенции ETS № 123 о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (с приложением от 15.06.2006, Страсбург), и правилам надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044-2014)». Протокол локального этического комитета от 29.11.2024 № 1(76).

Эвтаназия

Вывод животных из эксперимента проводили после миорелаксации раствором димедрола 1 % (0,02 мг/кг) и рометара 2 % (5 мг/кг), затем вводили летальную дозу барбитуратов.

Гистоморфометрическое исследование

Для гистоморфометрического исследования вычленили суставной конец большеберцовой кости, удаляли мягкие ткани, костно-хрящевые блоки фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (pH 7,4). Затем костно-хрящевые блоки помещали в декальцинирующий раствор, состоящий из смеси растворов муравьиной и соляной кислот. После этапа декальцинации материал промывали в проточной воде и подвергали гистологической проводке, включающей этапы обезвоживания, пропитки и заливки в парафин.

При заливке блоков кусочки ориентировали с учетом зонального строения суставного хряща, использовали перпендикулярные суставной поверхности парафиновые срезы адекватной толщины [21], которые изготавливали с помощью микротомы HM 450 Thermo Scientific (США). Применяли основной метод окрашивания гистологических препаратов, — окраску гематоксилином и эозином, и специальный метод трехцветной окраски по Массону с анилиновым синим.

Светооптическое исследование препаратов и оцифровку изображений проводили на микроскопе AxioScore.A1 с цифровой камерой AxioCam (CarlZeissMicroImagingGmbH, Германия). При описании субхондральной зоны опирались на определение двух структурных единиц: субхондральная костная пластинка и субхондральная трабекулярная кость [9].

Для количественного исследования использовали программное обеспечение Zenblue (CarlZeissMicroImagingGmbH, Германия). Измеряли параметры: толщина некальцифицированного ($h_{uncal.cr}$, мм) хряща, толщина кальцифицированного ($h_{cal.cr}$, мкм) хряща, толщина субхондральной костной пластики ($h_{s.b.pl}$, мкм). В субхондральной трабекулярной кости рассчитывали площадь костных трабекул (S_{Tr} , %) и их толщину (h_{Tr} , мкм). В глубокой зоне хряща определяли частоту встречаемости сосудов, данный параметр рассчитывали как сумму сосудов в полях зрения, разделенную на количество всех исследуемых полей зрения (от каждого животного анализировали в среднем 20 полей при 400-кратном увеличении).

Статистические методы

Обработку количественных данных осуществляли в электронных таблицах Microsoft Excel. Оценку выборок на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова. Мера центральной тенденции морфометрических параметров представлена в виде медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений (Me (p25–p75) [min–max]) и в виде средней и ошибки средней ($M \pm m$). Для оценки различий сравниваемых групп применяли критерий Манна – Уитни, для частотного показателя — критерий Барнарда, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистопатология суставного хряща

При светооптическом исследовании гистопрепаратов суставной хрящ латерального мыщелка большеберцовой кости в опытных и контрольной группах сохранял зональное строение (рис. 2).

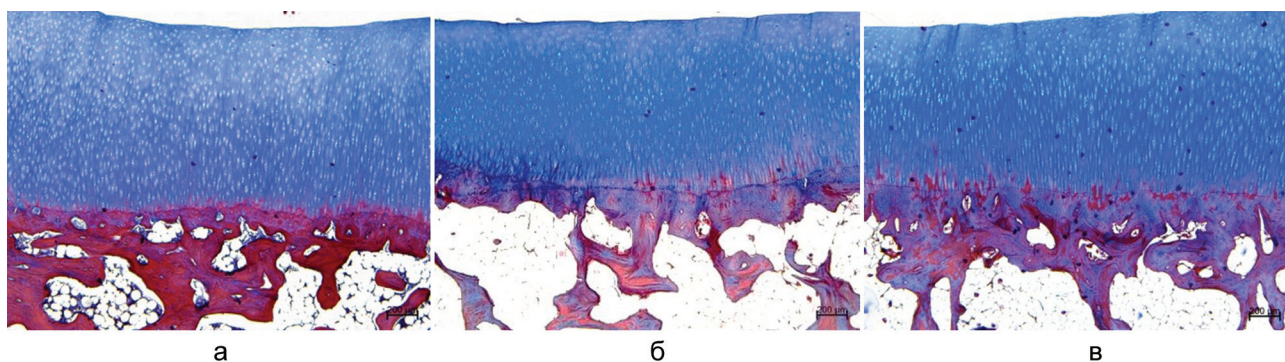


Рис. 2. Суставная выстилка латерального мыщелка большеберцовой кости: а — контроль (интактная норма), б — группа 1, в — группа 2. Парафиновые срезы, окраска трехцветным методом по Массону, $\times 40$

В большей части опытных наблюдений в поверхностной зоне отсутствовало тангенциальное расположение клеток, отмечены пустые клеточные лакуны, бесклеточные поля, межклеточное вещество поверхностной зоны неравномерно окрашено (рис. 3, а), очаги разволокнения не выявлены, в группе 1 в одном наблюдении отмечен синовиальный паннус (рис. 3, в).

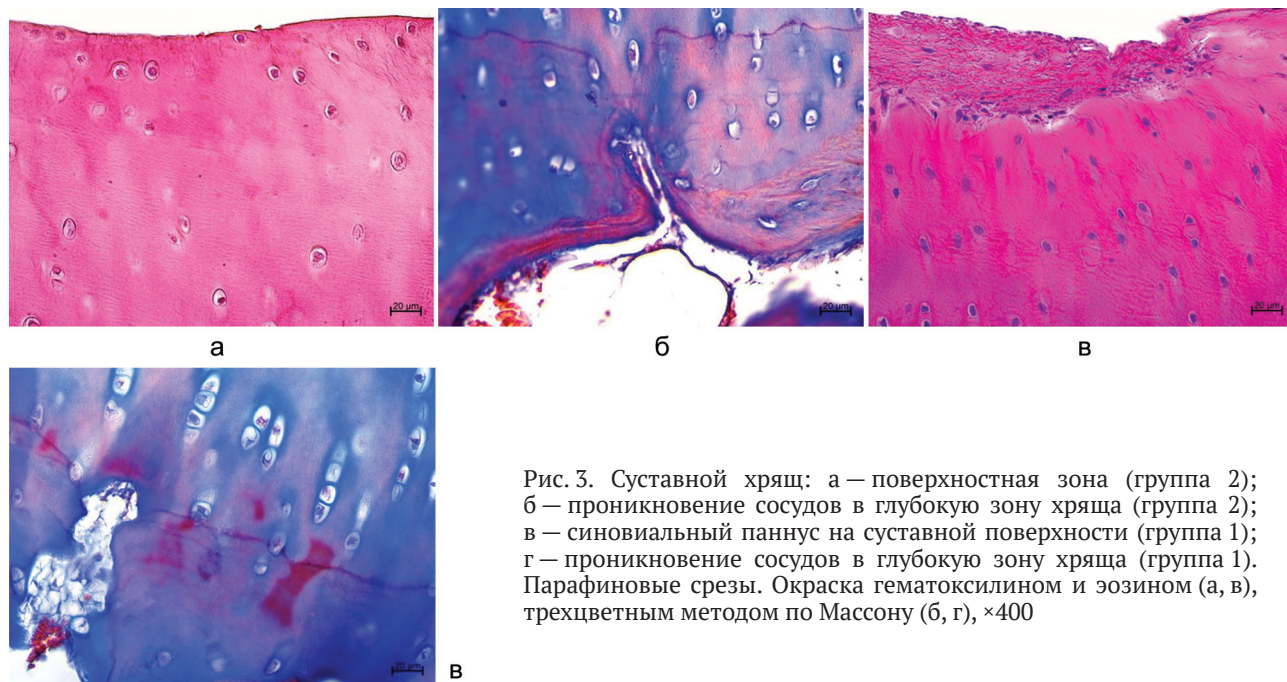


Рис. 3. Суставной хрящ: а — поверхностная зона (группа 2); б — проникновение сосудов в глубокую зону хряща (группа 2); в — синовиальный паннус на суставной поверхности (группа 1); г — проникновение сосудов в глубокую зону хряща (группа 1). Парафиновые срезы. Окраска гематоксилином и эозином (а, в), трехцветным методом по Массону (б, г), $\times 400$

В промежуточной зоне хондроциты располагались чаще одиночно и в виде изогенных групп, состоящих из двух клеток. В глубокой зоне выражено колончатое расположение хрящевых клеток, преобладали гипертрофированные хондроциты, часть клеток — с признаками хондроптоза.

В обеих группах выявлены участки нарушения базофильной линии, проникновение сосудов и костномозгового паннуса в глубокую зону некальцифицированного хряща (рис. 3, б, г).

Частота встречаемости сосудов в глубокой зоне в группе 1 — $(0,65 \pm 0,06)$, что статистически значимо ($p = 0,0148$) больше, чем в группе 2 ($0,35 \pm 0,02$).

Толщина некальцифицированного хряща в группе 1 статистически значимо меньше контроля, в группе 2 сопоставима с контролем, различия между группами статистически значимы (табл. 1). Значения параметра «толщина кальцифицированного хряща» в группах 1 и 2 сопоставимы с контролем (табл. 1).

Таблица 1

Количественные характеристики суставного хряща и субхондральной зоны большеберцовой кости в опытных группах и в контроле

Группы		Параметры				
		$h_{uncal.cr.}$ (мм)	$h_{cal.cr.}$ (мкм)	$h_{s.b.pl.}$ (мкм)	h_{Tr} (мкм)	S_{Tr} (%)
Контроль	Me	1,28	125,93	144,11	156,47	45,21
	(Q1; Q3)	(1,21; 1,33)	(104,68; 135,66)	(87,55; 205,31)	(81,95; 234,91)	(24,73; 49,15)
	[min–max]	[1,16–1,66]	[95,98–173,84]	[60,92–223,87]	[28,23–281,94]	[20,31–51,01]
Группа 1	Me	1,09	132,64	67,95	107,93	30,81
	(Q1; Q3)	(1,06; 1,13)	(79,92; 154,41)	(87,55; 205,31)	(59,05; 124,93)	(20,11; 35,49)
	[min–max]	[1,01–1,15]	[60,14–194,82]	[40,02–203,86]	[21,06–293,71]	[11,79–38,51]
	p	0,0001	0,3263	0,0218	0,0071	0,0102
Группа 2	Me	1,24	120,34	97,44	112,91	37,04
	(Q1; Q3)	(1,18; 1,32)	(105,43; 129,24)	(87,97; 172,96)	(70,35; 140,54)	(28,72; 37,69)
	[min–max]	[1,15–1,79]	[75,36–189,76]	[60,92–167,86]	[56,82–195,12]	[18,28–49,01]
	p	0,5823	0,9081	0,0105	0,2801	0,0126
	p'	0,0124	0,9528	0,001	0,0129	0,0268

Примечание: p — уровень значимости отличий при сравнении с контролем, p' — уровень значимости отличий между группами по критерию Манна – Уитни, при $p \leq 0,05$.

Гистопатология субхондральной зоны

Субхондральная костная пластинка в контроле — неравномерной толщины, непрерывна на всем протяжении (рис. 4, а). В опытных группах субхондральная костная пластинка истончена, в группе 1 местами отсутствовала (рис. 4, б), в группе 2 регистрировали участки, выстланные остеобластами (рис. 4, в). Значения параметра «толщина субхондральной костной пластинки» в обеих группах статистически значимо меньше нормы, минимальные показатели зарегистрированы в группе 1 (табл. 1).

При окрашивании гистологических срезов трехцветным методом по Массону субхондральная костная пластинка в контроле окрашена преимущественно в красный цвет, в группе 2 отмечали снижение доли фуксинофильных структур, а в группе 1 преобладали анилинофильные структуры (рис. 4), что косвенно свидетельствовало о снижении минерализации костного матрикса.

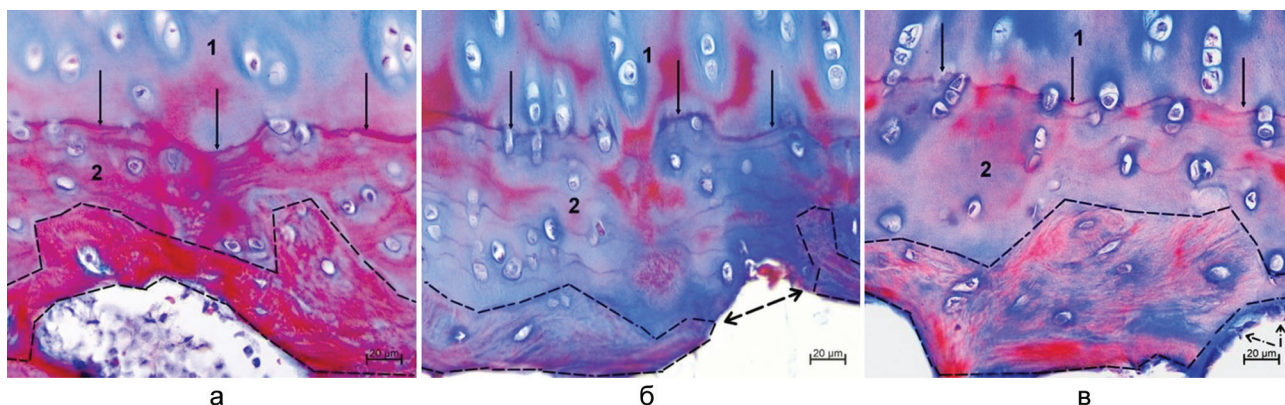


Рис. 4. Контакт суставного хряща и субхондральной кости: а — контроль; б — группа 1; в — группа 2. Обозначения: 1 — глубокая зона суставного хряща; 2 — зона обызвествленного хряща; сплошные стрелки — базофильная линия; пунктирная линия — границы субхондральной костной пластинки; обоюдоострая пунктирная стрелка — субхондральная костная пластинка отсутствует; пунктирные стрелки — остеобласты, выстилающие субхондральную костную пластинку. Парафиновые срезы. Окраска трехцветным методом по Массону, $\times 400$

В опытных группах выявлено разряжение субхондральной трабекулярной кости, наиболее выраженные признаки резорбции отмечены в группе 1 (рис. 5, а, б). Гистоморфометрическое исследование выявило статистически значимое снижение значений параметров площади и толщины трабекул в группе 1 относительно контроля (табл. 1), в группе 2 параметр «толщина трабекул» не имел статистически значимых отличий с контролем, различия между группами статистически значимы (табл. 1).

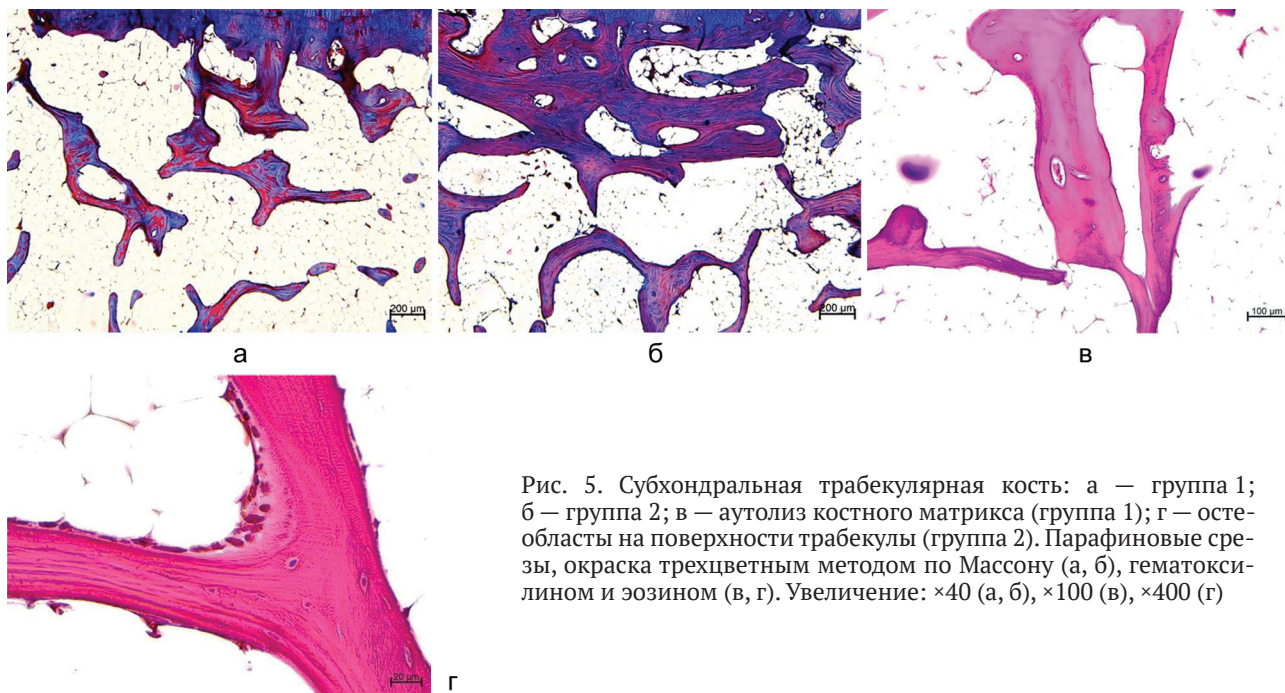


Рис. 5. Субхондральная трабекулярная кость: а — группа 1; б — группа 2; в — аутолиз костного матрикса (группа 1); г — остеобласты на поверхности трабекулы (группа 2). Парафиновые срезы, окраска трехцветным методом по Массону (а, б), гематоксилином и эозином (в, г). Увеличение: $\times 40$ (а, б), $\times 100$ (в), $\times 400$ (г)

В группе 1 чаще отмечали явления остеолизиса, — аутолиз костного матрикса, расщепление основного вещества трабекул по линиям склеивания (рис. 5, в), поверхности костных трабекул не содержали клеток. В группе 2 регистрировали поверхности трабекул, выстланные активными остеобластами, продуцирующими основное вещество (рис. 5, г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для восстановления функции протезированной конечности большое значение имеет состояние смежного сустава. При протезировании нижних конечностей и у детей, и у взрослых пациентов отмечают контрактуры и формирование деформирующего артроза в вышерасположенных суставах [22]. Известно, что оперативное вмешательство на костных структурах сопровождается компенсаторными изменениями метаболизма костной ткани, — развитием стрессового ремоделирования, обеспечивающего адаптационную перестройку костной ткани после операции [23], при этом в смежном суставе отмечают деструктивные изменения суставного хряща, синовит [24, 25].

В данном исследовании впервые на экспериментальной модели методами гистоморфометрии изучены особенности ремоделирования субхондральной зоны большеберцовой кости при экзопротезировании конечности. К процессам ремоделирования костной ткани можно отнести истончение субхондральной костной пластинки, остеолизис и изменение архитектоники костных трабекул в субхондральной трабекулярной кости, снижение минерализации костной ткани, интенсивнее выраженные в группе 1, признаки репаративного остеогенеза, — активные остеобласты, выстилающие поверхности костных трабекул в группе 2. Гистоморфометрически зарегистрировано уменьшение значений параметра «толщина субхондральной костной пластинки» в группе 1 в два раза, в группе 2 — в 1,5 раза по сравнению с контролем. Значения параметра «площадь трабекул» снижены в среднем в группе 1 на 17 %, в группе 2 — на 10 %, минимальные значения параметра «толщина трабекул» зафиксированы в группе 1.

Согласно классификации О-М. Aho et al. [26], наблюдаемые в нашем исследовании изменения субхондральной зоны соответствовали стадии 0 (очень ранние признаки остеоартроза), когда субхондральный склероз не выражен, субхондральная костная пластина — тонкая.

Иницирующая роль субхондральной кости в деградации суставного хряща подтверждена многочисленными исследованиями [27–29]. Субхондральная кость вместе с суставным хрящом образуют «остеохондральную» функциональную единицу и является механической основой для суставного хряща, поддерживая его структуру и трофику, защищая от чрезмерных нагрузок [30–32].

При патологических изменениях в зоне контакта между хрящом и субхондральной костью во всем суставе происходят значительные структурные изменения. Истончение субхондральной костной пластинки и разряжение субхондральной трабекулярной кости приводят к увеличению нагрузки на суставной хрящ и нарушению его структуры [29]. Ремоделирование субхондральной костной ткани сопровождается сосудистой инвазией в область кальцинированного хряща. Сочетание сосудистой инвазии в суставной хрящ и повышенного притока катаболических факторов без ингибирования металлопротеиназ обеспечивает прогрессирование деструкции хрящевой ткани [33, 34].

Наблюдаемые структурные изменения суставного хряща большеберцового плато при протезировании голени (истончение, гибель части хондроцитов поверхностной зоны, неравномерное окрашивание межклеточного матрикса) соответствовали степени 0–1 по гистологической классификации Международного общества изучения остеоартроза OARSI [35].

Статистически значимое снижение значений толщины суставного хряща зарегистрированы в группе 1 и сопровождались большей (в 1,8 раза) частотой встречаемости сосудов в глубокой зоне некальцифицированного хряща по сравнению с группой 2. Применение имплантатов группы 2 способствовало менее выраженным изменениям в субхондральной зоне.

Полученные знания об особенностях структурной реорганизации суставного хряща и субхондральной зоны смежного сустава при протезировании конечности имеют большое значение. Терапевтические стратегии, направленные на стимуляцию репаративного остеогенеза, могут предотвратить разрушение суставов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистоморфометрические изменения остеохондрального компонента большеберцового плато при протезировании голени (истончение субхондральной костной пластинки, rareфикация субхондральной трабекулярной кости, проникновение сосудов в некальцифицированный хрящ) являются предикторами артроза. Применение имплантатов из сплава Ti6Al4V с кальций-фосфатным покрытием способствует снижению интенсивности процессов резорбции костной ткани и активации процессов репаративного остеогенеза.

Конфликт интересов не заявлен.

Источник финансирования. Работа поддержана программой МЗ РФ в рамках государственного задания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» для выполнения НИР на 2024–2026 гг.

Этическая экспертиза. Исследование проведено согласно принципам Европейской конвенции ETS №123 о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (с приложением от 15.06.2006, Страсбург), и правилам надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044–2014)». Протокол локального этического комитета от 29.11.2024 № 1(76).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Li Y, Lindeque B. Percutaneous Osseointegrated Prostheses for Transfemoral Amputations. *Orthopedics*. 2018;41(2):75–80. doi: 10.3928/01477447-20180227-03.
- Ontario Health (Quality). Osseointegrated Prosthetic Implants for People With Lower-Limb Amputation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2019;19(7):1–126.
- Hoellwarth JS, Tetsworth K, Rozbruch SR, et al. Osseointegration for Amputees: Current Implants, Techniques, and Future Directions. *JBJS Rev*. 2020;8(3):e0043. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00043.
- Bates TJ, Ferguson JR, Pierre SN. Technological Advances in Prosthesis Design and Rehabilitation Following Upper Extremity Limb Loss. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2020;13(4):485–493. doi: 10.1007/s12178-020-09656-6.
- Raschke SU. Limb Prostheses: Industry 1.0 to 4.0: Perspectives on Technological Advances in Prosthetic Care. *Front Rehabil Sci*. 2022;3:854404. doi: 10.3389/fresc.2022.854404.
- Varaganti P, Seo S. Recent Advances in Biomimetics for the Development of Bio-Inspired Prosthetic Limbs. *Biomimetics (Basel)*. 2024;9(5):273. doi: 10.3390/biomimetics9050273.
- Кузнецов В.П., Еманов А.А., Горбач Е.Н., Горгоц В.Г. Имплантаты для одноэтапной остеointеграции с механобиологическим стимулированием костеобразования. *Materials. Technologies. Design*. 2021;3(5):23–30. doi: 10.54708/26587572_2021_33523.
- Ступина Т.А., Еманов А.А., Кузнецов В.П., Овчинников Е.Н. Оценка риска развития остеоартроза коленного сустава при протезировании голени (пилотное экспериментально-морфологическое исследование). *Гений ортопедии*. 2021;27(6):795–799. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-6-795-799.
- Li G, Yin J, Gao J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:223. doi: 10.1186/ar4405.
- Stupina TA, Stepanov MA, Tepen'kii MP. Role of subchondral bone in the restoration of articular cartilage. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;158(6): 820–823. doi: 10.1007/s10517-015-2870-4.
- Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С. и др. Патогенетические и клинические аспекты остеоартроза и остеоартроз-ассоциированных дефектов хряща коленного сустава с позиций представлений о роли субхондральной кости. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2023;30(2):219–231. doi: 10.17816/vto346679.
- Nagira K, Ikuta Y, Shinohara M, et al. Histological scoring system for subchondral bone changes in murine models of joint aging and osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):10077. doi: 10.1038/s41598-020-66979-7.
- Dudaric L, Domic-Cule I, Divjak E, et al. Bone Remodeling in Osteoarthritis-Biological and Radiological Aspects. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1613. doi: 10.3390/medicina59091613.
- Zhang YY, Zhu Y, Lu DZ, et al. Evaluation of osteogenic and antibacterial properties of strontium/silver-containing porous TiO₂ coatings prepared by micro-arc oxidation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021;109(4):505–516. doi: 10.1002/jbm.b.34719.
- Wang YR, Yang NY, Sun H, et al. The effect of strontium content on physicochemical and osteogenic property of Sr/Ag-containing TiO₂ microporous coatings. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2023;111(4):846–857. doi: 10.1002/jbm.b.35195.
- Drevet R, Fauré J, Benhayoune H. Bioactive calcium phosphate coatings for bone implant applications: a review. *Coatings*. 2023;13(6):1091. doi: 10.3390/coatings13061091.
- Стогов М.В., Еманов А.А., Кузнецов В.П. и др. Влияние цинксодержащего кальций-фосфатного покрытия на остеointеграцию чрескостных имплантатов для протезирования конечностей. *Гений ортопедии*. 2024;30(5):677–686. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-5-677-686.
- Ивашенко С.В., Остапович А.А., Джамаль А. Экспериментальное обоснование применения магнитофореза лекарственных веществ для улучшения остеointеграции дентальных имплантатов. *Современная стоматология*. 2021;1:27–31.
- Кузнецов В.П., Горгоц В.Г., Аникеев А.В. и др. Имплантат культы трубчатой кости. Патент РФ на полезную модель № 194912. 30.12.2019. Бюл. № 1. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPM&DocNumber=194912&TypeFile=html. Ссылка активна на 28.05.2025.
- Кузнецов В.П., Губин А.В., Горгоц В.Г. и др. Устройство для остеointеграции имплантата в кость культы нижней конечности. Патент РФ на полезную модель № 185647. 13.12.2018. Бюл. № 35. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPM&DocNumber=185647&TypeFile=html. Ссылка активна на 28.05.2025.
- Ступина Т.А., Щудло М.М. Способ количественной оценки состояния суставного хряща на разных уровнях структурной организации. *Гений ортопедии*. 2009;1(1):55–57.
- Суслиев В.Г., Щербина К.К., Смирнова Л.М. и др. Ранняя протезно-ортопедическая помощь как основа медицинской реабилитации детей с врожденными и ампутированными дефектами нижних конечностей. *Гений ортопедии*. 2020;26(2):198–205. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-198-205.
- Макаров МА, Макаров СА, Павлов ВП, Вардинова ГН. Стрессовое ремоделирование костной ткани после эндопротезирования крупных суставов и его консервативная коррекция. *Современная ревматология*. 2009;3(1):62–67. doi: 10.14412/1996-7012-2009-526.
- Еманов А.А., Ступина Т.А., Борзунов Д.Ю., Шастов А.Л. Особенности структурной реорганизации суставного хряща и синовиальной оболочки коленного сустава при замещении пострезекционного дефекта костей голени в условиях чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова в эксперименте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;12(7):1228–1232.
- Ступина Т.А., Еманов А.А., Антонов Н.И. Костное сращение и структурные изменения суставного хряща после срочного и отсроченного остеосинтеза антеградным блокирующим интрамедуллярным стержнем переломов диафиза бедра. *Гений ортопедии*. 2016;4(4):76–80. doi: 10.18019/1028-4427-2016-4-76-80.
- Aho O-M, Finnila M, Thevenot J, et al. Subchondral bone histology and grading in osteoarthritis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173726. doi: 10.1371/journal.pone.0173726.
- Клементьева В.И., Чернышева Т.В., Корочина К.В., Корочина И.Э. Лабораторно-инструментальное исследование коленных суставов пациентов с гонартрозом ранних стадий: поиск взаимосвязей. *Медицинский академический журнал*. 2020;20(3):99–106. doi: 10.17816/MAJ43455.

28. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):665-673. doi: 10.1038/nrrheum.2012.130.
29. Hu Y, Chen X, Wang S, Jing Y, Su J. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain. *Bone Res*. 2021;9(1):20. doi: 10.1038/s41413-021-00147-z.
30. Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. *Сустав: Морфология, клиника, диагностика, лечение*. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2011:552.
31. Madry H, Orth P, Cucchiari M. Role of the Subchondral Bone in Articular Cartilage Degeneration and Repair. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(4):e45-e46. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00096.
32. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, et al. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Invest Radiol*. 2000;35(10):581-588. doi: 10.1097/00004424-200010000-00004.
33. Bäuerle T, Roemer FW. Dynamic contrast-enhanced MRI for assessment of subchondral bone marrow vascularization in an experimental osteoarthritis model: a major step towards clinical translation? *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(5):603-606. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.001.
34. Dorraki M, Muratovic D, Fouladzadeh A, et al. Hip osteoarthritis: A novel network analysis of subchondral trabecular bone structures. *PNAS Nexus*. 2022;1(5):pgac258. doi: 10.1093/pnasnexus/pgac258.
35. Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(1):13-29. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.014.

Статья поступила 04.02.2025; одобрена после рецензирования 28.02.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 04.02.2025; approved after reviewing 28.02.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Татьяна Анатольевна Ступина — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, StupinaSTA@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>;

Андрей Александрович Еманов — кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, a_eman@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2890-3597>;

Виктор Павлович Кузнецов — доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией, wpkuzn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8949-6345>;

Евгений Николаевич Овчинников — кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе, omu00@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5595-1706>.

Information about the authors:

Tatyana A. Stupina — Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, StupinaSTA@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>;

Andrey A. Emanov — Candidate of Veterinary Sciences, Leading Researcher, a_eman@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2890-3597>;

Viktor P. Kuznetsov — Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of Laboratory, wpkuzn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8949-6345>;

Evgenij N. Ovchinnikov — Candidate of Biological Sciences, Deputy Director for Research, omu00@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5595-1706>.

Научная статья

УДК [616.718.5/6-007.24-089.227.84:004.9]-089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-350-360>



Остеоинтегративные характеристики и биологическая совместимость имплантатов из циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов

Е.А. Волокитина^{1✉}, М.В. Саушкин¹, И.П. Антропова¹, С.М. Кутепов¹, С.А. Бриллиант²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Александровна Волокитина, volokitina_elena@rambler.ru

Аннотация

Введение. Разработка новых керамических материалов, обладающих высокими остеоинтегративными характеристиками, и экспериментальное обоснование их применения является актуальной проблемой для современной травматологии.

Цель работы — определение остеоинтегративных характеристик и биологической совместимости имплантатов из новой циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 18 самцах кроликов породы Шиншилла. Животным моделировали диафизарный дефект с интрамедуллярной имплантацией стержня из нового керамического пористого (ПК), непористого (НПК) материала и титанового сплава (ТС). В зависимости от вида стержня животные были разделены на три группы (по шесть в каждой). Гематологические показатели животных определяли за сутки до операции, и через восемь недель после операции перед выведением животных из эксперимента. Рентгенографию задних конечностей, забор тканей для гистологического и морфометрического исследования выполняли после выведения животных из эксперимента. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10. Для сравнения исследуемых групп использовали критерий Краскела – Уоллиса с последующим межгрупповым анализом. Для оценки изменений в динамике в отдельных группах использовали критерий Вилкоксона. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах.

Результаты. Через восемь недель после операции уровень лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов был существенно ниже в группе ПК по сравнению с группами НПК и ТС ($p = 0,025$; $p = 0,022$; $p = 0,005$ соответственно). Толщина костной трабекулы в области имплантации в группе ПК была существенно выше по сравнению с группами ТС и НПК (86,2 [55,8; 109,9], 56,0 [47,2; 75,9] и 33,1 [19,0; 84,5] соответственно, в обоих случаях $p < 0,001$).

Обсуждение. Нами изучена биологическая совместимость и остеоинтегративные характеристики имплантатов из нового керамического материала в двух вариантах, — непористый и пористый (с размером пор 10–50 мкм), проведено сравнение с имплантатами из титанового сплава. Ранее доказано, что легированные керамические материалы привлекательны для регенерации тканей благодаря функциональным свойствам, биологической активности и терапевтическим эффектам, обеспечиваемым вводимыми ионами. Результаты наших гистологических и морфометрических исследований подтвердили лучшую биологическую совместимость и остеointegrацию имплантатов из пористой циркониевой керамики (ПК), содержащей ионы иттрия, иттербия, гадолиния, в сравнении с имплантатами из НПК и ТС.

Заключение. Установлена биологическая совместимость нового керамического материала при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте с животными. Имплантаты с размерами пор 10–50 мкм обладают хорошими остеоинтегративными характеристиками, что определяет возможность и необходимость проведения клинических испытаний.

Ключевые слова: диафизарные дефекты костной ткани, имплантат, циркониевая керамика, биологическая совместимость, остеointegrация, эксперимент

Для цитирования: Волокитина Е.А., Саушкин М.В., Антропова И.П., Кутепов С.М., Бриллиант С.А. Остеоинтегративные характеристики и биологическая совместимость имплантатов из циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):350-360. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-350-360.

© Волокитина Е.А., Саушкин М.В., Антропова И.П., Кутепов С.М., Бриллиант С.А., 2025



Biocompatibility and osteointegrative characteristics of zirconium ceramic implants for diaphyseal defect filling

E.A. Volokitina^{1✉}, M.V. Saushkin¹, I.P. Antropova¹, S.M. Kutepov¹, S.A. Brilliant²

¹ Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Institute of Immunology and Physiology Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Corresponding author: Elena A. Volokitina, volokitina_elena@rambler.ru

Abstract

Introduction The development of new ceramic materials with high osteointegrative characteristics and experimental substantiation of their application is an important issue in traumatology. The purpose of the work was to study the biological compatibility and osteointegrative characteristics of implants made of zirconium ceramics stabilized with yttrium, ytterbium and gadolinium for filling diaphyseal bone defects in an experiment.

Material and methods The study was performed on 18 male Chinchilla rabbits. Diaphyseal defects with intramedullary implantation of a rod made of a new ceramic porous (PC), non-porous (NPC) material and titanium alloy (TA) were modelled. The animals were divided into 3 groups based on the rod used: PC, NPC and TA ($n = 6$ in each). Hematological parameters were studied one day before and 8 weeks after the operation. Withdrawal of animals from the experiment, X-ray control and tissue sampling with subsequent histological and morphometric examination were performed at 8 weeks after the operation. Statistical data processing was performed using the Statistica 10 software. The Kruskal – Wallis test with subsequent intergroup analysis was used to compare the study groups. The Wilcoxon criterion was used to assess changes in dynamics in individual groups. The results are presented as median and interquartile range.

Results Eight weeks after the surgery, in the PC group compared to the NPC and TA groups the levels of leukocytes, monocytes and granulocytes were significantly lower ($p = 0.025$; $p = 0.022$; $p = 0.005$, respectively); no significant differences were found in other hematological parameters. The results of histomorphological studies showed that better integration of implants was observed when using PC rods compared to TA and NPC implants. The thickness of the bone trabecula in the implantation area was significantly higher in the PC group compared to the TA and NPC groups (86.2 [55.8; 109.9], 56.0 [47.2; 75.9] and 33.1 [19.0; 84.5], respectively, in both cases $p < 0.001$).

Discussion We studied the biocompatibility and osteointegrative properties of implants made of a new ceramic material in two versions, nonporous and porous (pore size of 10–50 μm), and compared them with titanium alloy implants. It was previously proven that alloyed ceramic materials are attractive for tissue regeneration due to their functional properties, biological activity, and therapeutic effects provided by the introduced ions. The results of our histological and morphometric studies confirmed the better biocompatibility and osteointegration of implants made of porous zirconium ceramics (PC) containing yttrium, ytterbium, and gadolinium ions, compared to implants made of NPC and TA.

Conclusion A new zirconium-based ceramic demonstrates biological compatibility. Implants with pore sizes of 10–50 μm have good osteointegrative characteristics which determine their possible use in the treatment of bone defects.

Keywords: diaphysis, bone defect, implant, zirconium ceramics, biological compatibility, osseointegration, experiment

For citation: Volokitina EA, Saushkin MV, Antropova IP, Kutepov SM, Brilliant SA. Biocompatibility and osteointegrative characteristics of zirconium ceramic implants for diaphyseal defect filling. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):350-360. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-350-360.

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г., в мирное время, в России зарегистрировано более 11 млн. переломов, полученных при несчастных случаях, костная травма верхних конечностей в структуре травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин составила 34,6 %, нижних конечностей — 33,2 %, злокачественные новообразования костной ткани — 4,2 % от всех онкологических заболеваний [1]. Частота повреждений конечностей в ходе военных конфликтов последнего десятилетия превышает 60–70 % и не имеет тенденции к снижению, при этом повреждения нижних конечностей с нарушением целостности кости и опорной функции встречаются в два раза чаще, чем верхних [2]. Наличие костного дефекта является причиной длительного, порою неэффективного лечения и приводит к стойкой инвалидизации пострадавших [3]. Для восполнения диафизарных дефектов применяют различные методики ауто- и аллопластики в комбинации в закрытом интрамедуллярном остеосинтезом титановым стержнем и чрескостным дистракционным остеосинтезом, а также комбинации технологий костной пластики по Илизарову и Masquelet [4].

Травматолог-ортопед должен располагать достаточным количеством имплантов/аугментов различного дизайна, а также разнообразным арсеналом костно-пластического и остеозамещающего материала для лечения пострадавших с патологическим ортопедическим симптомокомплексом и критическими дефектами костной ткани, сформировавшимися в результате высокоэнергетической и огнестрельной травмы. Аутокость, аллотрансплантаты и деминерализованный матрикс в качестве остеозамещающего материала не применимы при обширных дефектах, имеются риски воспаления донорского ложа, иммунной реакции реципиентов и отторжения чужеродного импланта [5]. Требуются специальные биоинертные прочные материалы и конструкции из керамики и титана с высокими остеointegrативными характеристиками, которые позволят воссоздать не только форму утраченного костного фрагмента, но и восстановить опорную функцию конечности в целом [6, 7].

Применение искусственных остеозамещающих биоматериалов имеет преимущества благодаря совместимости с аутологичной костью, удобству моделирования и возможностью их использования в больших объемах [8]. Биокерамика нашла широкое применение в оперативной травматологии и ортопедии [6]. В России и за рубежом успешно применяются различные виды керамики на основе фосфата кальция, как наиболее близкие по составу и строению к костной ткани человека [9], а также циркониевая керамика в силу своей инертности к тканям организма и хороших механических характеристик [10]. Кроме того, показано положительное влияние циркония на остеобласты [11]. Активно проводятся исследования, посвященные модификации химической структуры остеозамещающих материалов для оптимизации их биоинтеграционных и физических характеристик [12]. В частности, введение в циркониевую керамику редкоземельных элементов оказывают значительное влияние на коррозионную стойкость композитов [13], на ингибирование экспрессии генов, специфичных для остеокластов [14].

В связи с тем, что разработка новых керамических материалов, обладающих высокими остеointegrативными характеристиками, и экспериментальное обоснование их применения при восполнении диафизарных дефектов является актуальной проблемой современной травматологии, в ООО «Микроакустика» разработан новый керамический материал, — циркониевая керамика, стабилизированная иттрием, иттербием и гадолинием Zr₉Y₅Yb₅Gd (ТУ-20.12.19.001-20883295-2020). Керамический материал обладает коррозионной и эрозийной стойкостью, износостойкостью, устойчив к окислению и высокотемпературной стерилизации.

Цель работы — определение остеointegrативных характеристик и биологической совместимости имплантатов из новой циркониевой керамики при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы для тестирования

Исследовали новый керамический материал, — циркониевую керамику, стабилизированную иттрием, иттербием и гадолинием. Образцы изготавливали методом холодного прессования с последующим спеканием в атмосферной печи. После спекания производили окончательную механообработку. Образцы керамического материала подготовлены двух типов: непористой и пористой (размер пор 10–50 мкм) структур. Стержни для синтеза перелома (интрамедуллярной имплантации) длиной 50 мм с круглым сечением диаметром 5 мм изготавливали из пористого и непористого материала. Стержни аналогичного размера изготовлены из медицинского сплава на основе титана.

Экспериментальные животные

Исследование выполнено на 18 самцах кроликов породы Шиншилла массой 3–3,5 кг. Животные находились в идентичных условиях кормления и содержания (виварий Уральского государственного медицинского университета). Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния

здоровья. Протокол использования и ухода за животными соответствовал «Методическим рекомендациям по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» РД-АПК 3.10.07.02-09 и «Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных». Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета, протокол от 20.05.2020 № 5.

Моделирование диафизарного дефекта с интрамедуллярной имплантацией стержня

Всем животным проводили билатеральное моделирование диафизарного дефекта бедренных костей с билатеральным интрамедуллярным остеосинтезом стержнями. В соответствии с дизайном исследования животные разделены на три группы (по шесть в каждой). В правую и левую бедренные кости в первой группе имплантировали стержни из непористой керамики (НПК), во второй — из пористой керамики (ПК), в третьей группе — из титанового сплава (ТС).

Под внутривенным наркозом костномозговой канал бедренной кости в межмышечковой области ретроградно рассверливали, устанавливали в канал стержень из остеозамещающего материала. Далее по наружной поверхности бедра выполняли линейный разрез кожи и фасции, между мышцами послойно осуществляли доступ к диафизу бедренной кости, на границе средней и нижней трети которого путем двойной циркулярной остеотомии формировали костный дефект диафиза в виде цилиндра длиной 10 мм, который был перекрыт стержнем из остеозамещающего материала, ретроградно установленным в костно-мозговом канале на первом этапе хирургического вмешательства. Рану послойно ушивали. Выведение животных из эксперимента, рентгенографию задних конечностей и забор тканей проводили через восемь недель после операции.

Гематологические исследования

Образцы крови отбирали из краевой вены уха кроликов в стандартные пробирки для лабораторных исследований за сутки до операции, и через восемь недель после операции перед выведением животных из эксперимента. Гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Cell-70 (Biocode-Hugel, France). Исследование выполняли в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем прибора.

Гистологические исследования периимплантной костной ткани

Каждый образец бедренных костей лабораторных животных, очищенных от мягких тканей, фиксировали путем погружения в 10 % забуференный формальдегид при комнатной температуре в течение минимум семи дней. После фиксации образцы декальцинировали в течение 48 часов в растворе соляной ($11,5 \pm 0,5$ %) и муравьиной ($5,8 \pm 0,3$ %) кислот, который заменяли каждые 24 часа. Декальцинированные образцы с частично растворенными и извлеченными керамическими образцами, а также с извлеченными титановыми имплантатами разрезали с формированием двух пластин толщиной от 2 до 4 мм на уровне диафиза. Полученные пластины обезвоживали в этаноле восходящей крепости и заливали в парафин с формированием блоков. Изготавливали срезы парафиновых блоков толщиной от 3 до 4 мкм, материал окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое и морфометрическое исследование осуществляли при помощи микроскопа Olympus CX-41, камеры Levenhuk M1000 PLUS. Измерения проводили в программе Phenix Phmias 3.0.6731. Гистоморфологическое определение толщины костной трабекулы выполняли в периимплантной области (10 измерений на образец, 60 измерений на исследуемую группу). Протяженность поверхности костных трабекул (ППКТ), формируемых в области имплантата, суммарную протяженность поверхности остеобластов (ППОБ) и суммарную протяженность поверхности остеокластов (ППОК), расположенных на поверхности этих трабекул, измеряли в микрометрах (мкм) на цифровых изображениях гистологических препаратов, отснятых при общем увеличении 400× (окуляр — 10×, объектив — 40×). Измерения выполняли не менее чем в 20 полях зрения от одного случая. Далее рассчитывали относительные показатели, — процентную долю протяженности каждого из обозначенных типов клеток. За 100 % принимали протяженность трабекулы. Вычисление проводили по формулам:

$$\% \text{ППОБ} = \text{ППОБ (мкм)} \times 100 \% / \text{ППКТ (мкм)};$$

$$\% \text{ППОК} = \text{ППОК (мкм)} \times 100 \% / \text{ППКТ (мкм)}.$$

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 10. Для сравнения исследуемых групп использовали критерий Краскела – Уоллиса с последующим межгрупповым анализом. Для оценки изменений в динамике (до операции и через восемь недель после операции) в отдельных группах использовали критерий Вилкоксона для сравнения двух связанных (зависимых) выборок. Уровень $p < 0,05$ принимали статистически значимым. Данные представлены как медиана [интерквартильный размах].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя восемь недель после имплантации исследуемых материалов проведена рентгенография таза и обеих задних конечностей исследуемых животных (рис. 1). По данным рентгенографии область диафизарного дефекта перекрыта керамическим имплантатом, установленным интрамедуллярно с плотным прилеганием к костной ткани на отдельных участках. Линии остеотомии не прослеживаются, кортикальные пластинки в области ранее сформированного костного дефекта замкнуты. Целостность бедренной кости восстановлена.

Результаты определения гематологических параметров кроликов до операции и через восемь недель после операции представлены в табл. 1. До операции между группами не выявлено существенных различий ни по одному из определяемых показателей.



Рис. 1. Рентгенография таза и обеих задних конечностей кролика в прямой проекции с имплантированными керамическими стержнями (пористая керамика) через восемь недель после операции

Таблица 1

Гематологические показатели кроликов до и после операции

Показатель	Срок	Гематологические показатели в группах исследования			
		Титан (ТС)	Непористая керамика (НПК)	Пористая керамика (ПК)	p1
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	9,4 [8,0; 11,1]	9,9 [8,0; 10,7]	9,4 [8,0; 12,4]	0,932
	2	11,8 [10,2; 13,00]	11,7 [11,1; 12,4]	7,6 [6,9; 8,1]	0,021
	p2	0,138	0,028	0,028	
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	5,3 [4,8; 5,6]	5,7 [5,1; 7,1]	4,9 [4,1; 6,5]	0,301
	2	6,8 [6,3; 8,3]	6,60 [5,9; 6,8]	4,6 [4,5; 7,2]	0,103
	p2	0,043	0,686	0,675	
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	0,3 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,4]	0,888
	2	0,4 [0,2; 0,5]	0,3 [0,3; 0,3]	0,2 [0,2; 0,2]	0,043
	p2	0,361	0,068	0,285	
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	3,8 [3,0; 5,4]	4,0 [2,8; 3,5]	4,7 [3,9; 5,4]	0,243
	2	4,2 [4,0; 4,7]	5,2 [4,2; 5,4]	2,7 [2,4; 3,4]	0,005
	p2	0,686	0,028	0,028	
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	1	6,68 [6,39; 6,93]	6,90 [6,69; 7,17]	6,67 [6,42; 6,78]	0,368
	2	6,83 [6,75; 7,69]	6,82 [6,55; 7,05]	6,94 [6,52; 7,74]	0,816
	p2	0,345	0,463	0,345	
Гемоглобин, г/л	1	144 [142; 148]	147 [144; 150]	145 [140; 148]	0,526
	2	150 [141; 152]	146 [134; 149]	148 [147; 152]	0,684
	p2	0,686	0,295	0,281	
Гематокрит, %	1	41,8 [40,5; 41,9]	42,4 [41,3; 42,8]	41,3 [40,9; 42,8]	0,613
	2	43,7 [43,2; 44,0]	42,5 [41,0; 43,6]	42,9 [41,6; 43,1]	0,459
	p2	0,225	0,917	0,116	
Средний объем эритроцита, фл	1	63,2 [62,7; 63,6]	63,2 [61,9; 66,4]	63,3 [62,5; 63,8]	0,927
	2	63,1 [62,4; 64,0]	62,1 [61,0; 62,6]	63,2 [61,2; 64,0]	0,479
	p2	0,178	0,116	0,463	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	372 [341; 429]	491 [473; 575]	429 [392; 508]	0,150
	2	647 [433; 700]	636 [473; 836]	496 [393; 593]	0,264
	p2	0,043	0,046	0,249	
Средний объем тромбоцита, фл	1	5,2 [4,8; 5,5]	5,5 [5,1; 6,0]	5,5 [5,2; 5,8]	0,498
	2	5,1 [5,1; 5,4]	5,3 [4,9; 6,0]	5,2 [5,0; 5,9]	0,963
	p2	0,500	0,465	0,753	
Тромбокрит, %	1	0,19 [0,18; 0,24]	0,27 [0,23; 0,35]	0,24 [0,22; 0,25]	0,095
	2	0,32 [0,23; 0,36]	0,32 [0,28; 0,50]	0,29 [0,21; 0,30]	0,610
	p2	0,043	0,028	0,249	

Примечание: 1 — до операции; 2 — восемь недель после операции; p1 — тест Краскела – Уоллеса; p2 — тест Вилкоксона.

Через восемь недель после операции уровень лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов был существенно ниже в группе ПК. При этом отмечено, что если в группе НПК спустя два месяца после хирургического вмешательства уровень лейкоцитов и гранулоцитов демонстрировал существенное повышение относительно исходного уровня, то в группе ПК наблюдалось значительное снижение данных показателей. По уровню лимфоцитов существенных различий между группами не выявлено, хотя тенденция к более низким значениям в группе ПК присутствует и для этого показателя. По количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, объему эритроцитов существенных различий между изучаемыми группами не обнаружено. В тромбоцитарном звене крови значимых различий между группами также не выявлено. Вместе с тем, в группах ТС и НПК наблюдали существенное повышение относительно исходного уровня количества тромбоцитов и тромбокрит, что, по-видимому, связано с сохранением умеренного реактивного тромбоцитоза. В группе ПК количество тромбоцитов не отличался от дооперационного уровня.

Гистоморфометрическая оценка остеointегративных характеристик имплантатов

Исследования остеointеграции в группе ТС показало, что вокруг имплантата формировался непрерывный тяж трабекулярной кости, представленный как пластинчатой, так и ретикулофиброзной костной тканью (рис. 2, а). На внутренней, обращенной к имплантату стороне трабекул, визуализировали активные и покоящиеся остеобласты (рис. 2, в). В некоторых небольших по протяженности участках обнаруживали рыхлую волокнистую соединительную ткань с умеренно расширенными, заполненными эритроцитами микрососудами (рис. 2, б). Визуализировали частицы имплантационного материала от 1 до 7 мкм и единичные участки с повышенным скоплением клеток моноцитарно-макрофагального дифферона с признаками фагоцитоза (рис. 2, в). Обнаруживали локальные воспалительные инфильтраты. На поверхности костной ткани выявлены немногочисленные резорбционные полости с остеокластами, в отдельных полостях отмечали активный остеогенез и остеобласты с аморфным костным веществом вокруг них. Между костным слоем вокруг имплантата и компактной пластинкой значительное место занимал гемопоэтический жировой костный мозг. Микроциркуляторное русло в области костного мозга представлено преимущественно расширенными тонкостенными капиллярами синусоидного типа с признаками эритростаза. В компактной пластинке отмечены умеренные реактивные изменения. Для нее характерно утолщение линий склеивания, расширение гаверсовых каналов остеонов (рис. 2, а). В большинстве гаверсовых и фолькмановых каналов обнаружены кровеносные микрососуды с расширенными просветами, окруженные слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 2, г). На эндостальной и периостальной поверхностях пластинки определяли небольшие по объему наслоения частично компактизированного губчатого костного вещества. В межтрабекулярных промежутках обнаруживали васкуляризированную рыхлую соединительную ткань (рис. 2, а). Остеокластическая резорбция — слабая. Имеются признаки реактивной репаративной перестройки материнской кости на фоне вялотекущего хронического асептического воспаления вследствие слабо выраженного металлоза в периимплантационной зоне. Относительная протяженность поверхности остеобластов — 57,47 %, относительная протяженность поверхности остеокластов — 4,5 %. В целом, отмечена остеointеграция имплантата, применяемый материал не вызвал выраженного негативного влияния на ткани компактной пластинки и костного мозга.

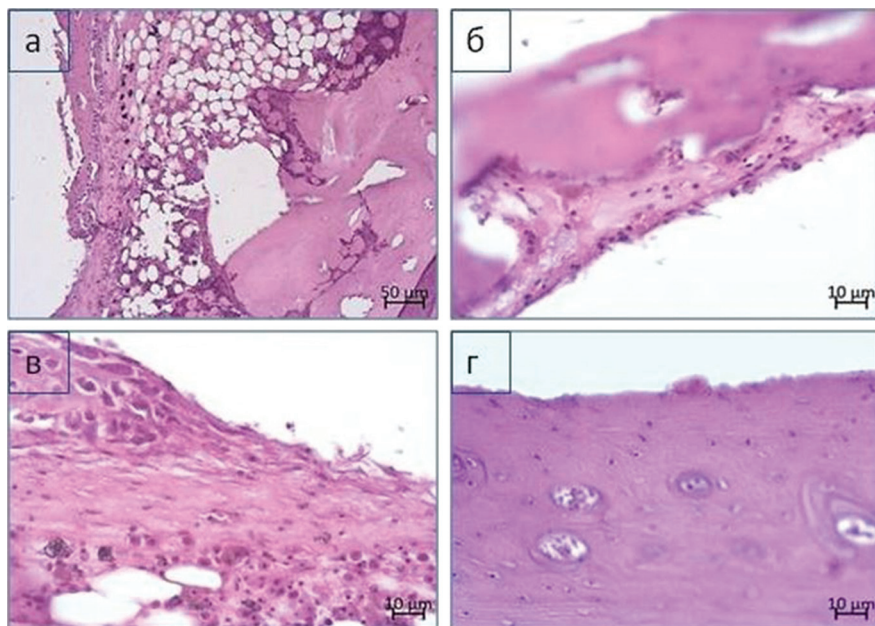


Рис. 2. Особенности гистологического строения тканей в области имплантации ТС:

а — формирование костной «муфты» трабекулярного строения вокруг имплантата;

б — волокнистая соединительная ткань на поверхности трабекулярной кости со стороны, прилегающей к имплантату, на поверхности костных трабекул видны остеокласты;

в — участок рыхлой волокнистой соединительной ткани в межтрабекулярной зоне с признаками имбибиции имплантационного материала и локального очага воспаления;

г — компактная пластинка с расширенными гаверсовыми каналами и расширенными полнокровными микрососудами. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 (а), ув. 400 (б–г)

В группе НПК гистоморфологическое исследование обнаружило на границе с имплантатом по его периметру формирование фиброзной ткани со слоем костных трабекул снаружи (рис. 3, а). В соединительной ткани отмечена скудная клеточность, представленная немногочисленными клетками фибробластического дифферона и скоплениями клеток воспалительного характера (лейкоцитов, лимфоцитов, плазмочитов, клеток моноцитарно-макрофагального дифферона). Ближе к компактной пластинке отмечали фиброзирующийся костный мозг с очагами инфильтратов воспалительного характера. Микрососуды были малочисленны, большей частью с фиброзированными стенками и облитерированными просветами (рис. 3, а). Отмечали имбибицию частиц имплантационного материала в ткани периимплантационной области (рис. 3, б). Костные трабекулы пластинчатого строения на поверхности соединительнотканного футляра — с признаками хронического воспаления (рис. 3, в). Гаверсовы каналы компактной пластинки неравномерно расширены, в большей части — запустевшие либо заполненные фиброзной тканью (рис. 3, г). Выраженной остеокластической резорбции не наблюдали, гистологическая картина, вероятно, связана с нарушением микроциркуляции кости и состоянием хронического воспалительного процесса. Согласно результатам морфометрического исследования относительная протяженность поверхности остеобластов — 57,2 %, относительная протяженность поверхности остеокластов — 1,7 %.

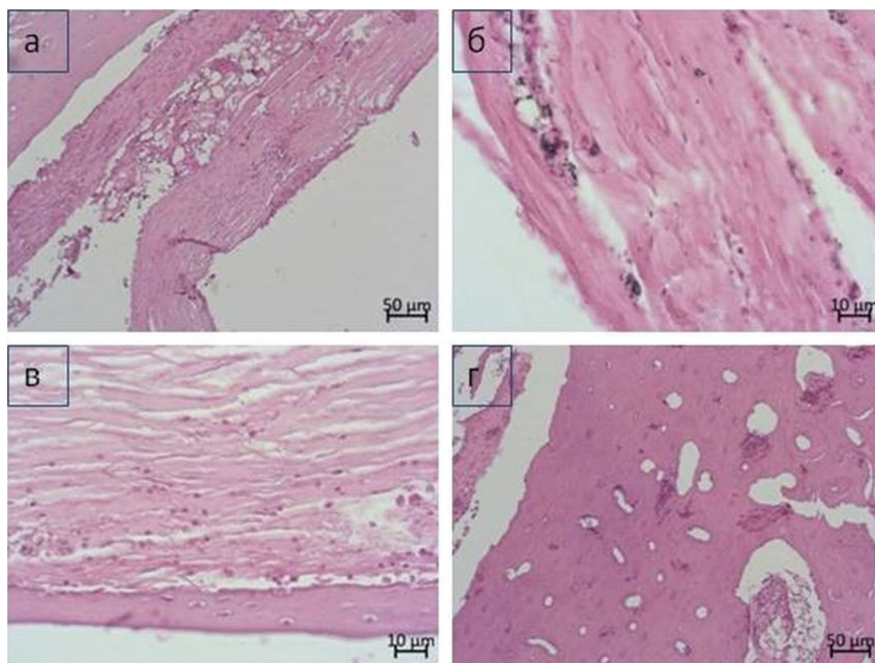


Рис. 3. Особенности гистологического строения тканей в области имплантации стержня из НПК: а — формирование фиброзного футляра с тонким трабекулярным слоем снаружи вокруг имплантата, костный мозг фиброзирован с очагами воспалительного инфильтрата; б — фиброзная, плохо васкуляризованная ткань, прилегающая к имплантату, видны интегрированные в соединительную ткань частицы имплантационного материала; в — костная трабекула пластинчатого строения на поверхности соединительнотканного футляра с признаками хронического воспаления; г — компактная пластинка с неравномерно расширенными, запустевшими, фиброзированными гаверсовыми каналами. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 (а, г), ув. 400 (б, в)

В группе ПК по результатам гистоморфологических исследований остеоинтеграции имплантата обнаружили, что вокруг имплантата формировался слой трабекулярной костной ткани, костные трабекулы представлены ретикулофиброзной костной тканью, но ближе к компактной пластинке костная ткань имела пластинчатое строение, выявлена имбибция частиц материала в ткани периимплантационной области (рис. 4, а, б). Между компактной пластинкой и образованной на поверхности имплантата костной тканью визуализировали желатинозный костный мозг с жировыми включениями и участками гемопоза, либо гемопозитический жировой костный мозг. Сосуды костного мозга имели тонкие стенки, были расширены и заполнены клетками крови и плазмой, неравномерно распределенными в русле сосуда. На поверхности костных трабекул, состоящих из пластинчатой костной ткани, чаще визуализировали односторонне расположенные функционально активные остеобласты (рис. 4, в). На поверхности и в наружных участках ретикулофиброзных костных трабекул отмечали активный процесс остеогенеза. Остеокласты встречались редко, чаще были не прикреплены к поверхности трабекул. Однако обнаруживали резорбционные лакуны, заполненные рыхлой волокнистой соединительной тканью с очагами остеогенеза либо костными клетками с новообразованным аморфным костным веществом в перичеселлюлярном пространстве. Для компактной пластинки было характерно расширение просветов некоторых гаверсовых каналов. Со стороны периоста отмечали очаги остеокластической резорбции (рис. 4, г). Морфометрия показала, что относительная протяженность поверхности остеобластов составляла 62,3 %, относительная протяженность поверхности остеокластов — 2,9 %. Таким образом, при использовании новой пористой керамики на основе циркония отмечена хорошая остеоинтеграция имплантата, применяемый материал не вызывал выраженного негативного влияния на ткани компактной пластинки и костного мозга.

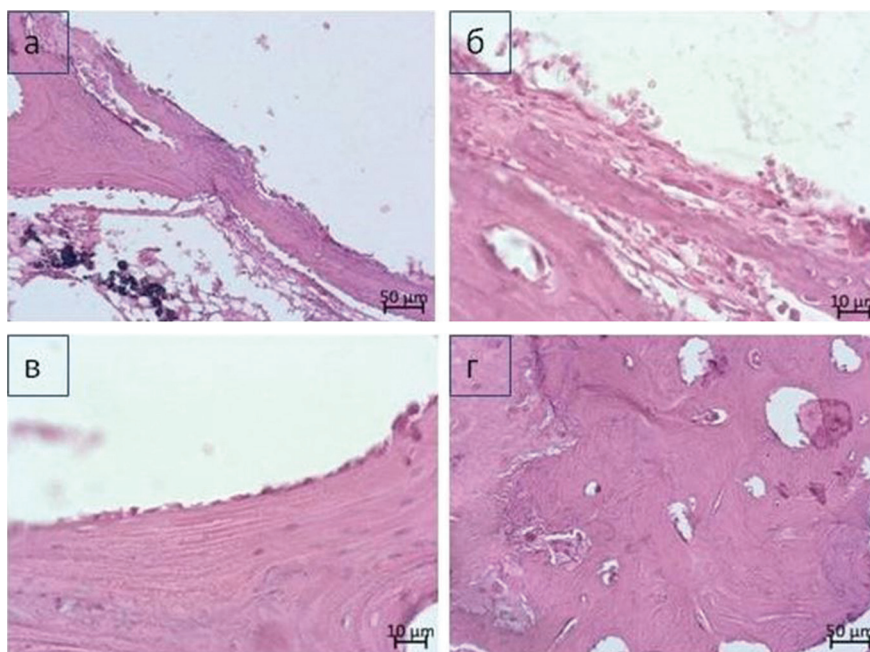


Рис. 4. Особенности гистологического строения тканей в области имплантации стержня из ПК: а — формирование костной «муфты» трабекулярного строения вокруг имплантата, пространство между новообразованными костными трабекулами и компактной пластинкой материнской кости заполняет гемопоэтический жировой костный мозг с небольшими участками рыхлой волокнистой соединительной ткани, на поверхности костных трабекул и в межтрабекулярных промежутках, обнаружены скопления частиц имплантационного материала; б — трабекулы ретикулофиброзной костной ткани на поверхности имплантата; в — слой кубовидных активных остеобластов на поверхности костной трабекулы, прилегающей к имплантату; г — компактная пластинка с расширенными гаверсовыми каналами, усиленными линиями склеивания и резорбцией со стороны периоста. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 (а, г), ув. 400 (б, в)

Результаты гистоморфологических исследований по определению толщины костной трабекулы в области имплантации в группах ТС, НПК и ПК представлены на рис. 5. Данный показатель при имплантации пористого керамического стержня был существенно выше не только по сравнению с имплантатом из сплава титана ($p < 0,001$), но и по сравнению с непористым керамическим имплантатом ($p < 0,001$): 86,2 [55,8; 109,9] мкм, 56,0 [47,2; 75,9] мкм и 33,1 [19,0; 84,5] мкм соответственно.

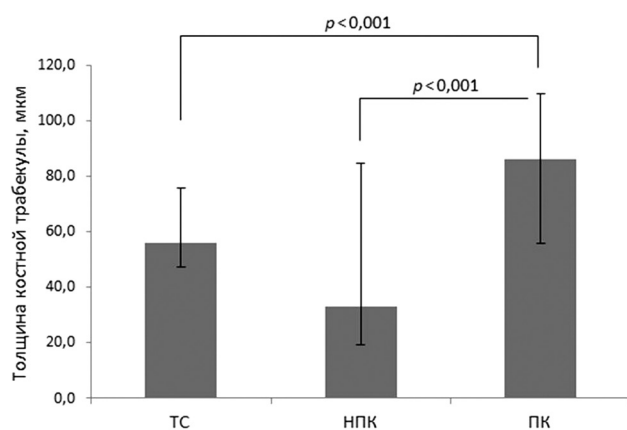


Рис. 5. Толщина костной трабекулы в области имплантации кроликам стержня из сплава титана (ТС), непористого нового керамического материала (НПК) и пористого нового керамического материала (ПК)

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи увеличением продолжительности жизни людей и старением населения создание новых материалов и технологий для функционального замещения части органа или системы является одним из ключевых направлений стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента РФ № 642). Требуется специальные прочные материалы и конструкции с высокими остеointegrативными характеристиками, которые позволят воссоздать не только форму утраченного костного фрагмента, но и восстановить опорную функцию конечности в целом [15]. Керамические материалы в качестве остеозамещающих занимают особое место благодаря уникальному сочетанию свойств. Высокая прочность, износостойкость, низкий коэффициент трения позволяют использовать

такой материал при высоких нагрузках, а совместимость с тканями человека снижает риск воспаления и побочных реакций [16]. Кроме того, состав керамического материала может быть адаптирован для улучшения конкретных свойств [17]. Для повышения биологической и физической эффективности многофункциональных биоматериалов используют ионы металлов [18], в частности проводят исследования по легированию керамики редкоземельными элементами [19]. Такие легированные керамические материалы привлекательны для регенерации тканей благодаря функциональным свойствам, биологической активности и терапевтическим эффектам, обеспечиваемым вводимыми ионами [20].

В нашем экспериментальном исследовании проведено изучение биологической совместимости и остеоинтеграции имплантатов из нового керамического материала на основе оксида циркония, содержащего ионы иттрия, иттербия, гадолиния. Ранее было доказано, что введение в состав керамики циркония существенно улучшает механические свойства материалов [21]. В то же время присутствие в композитах циркония не оказывает цитотоксического воздействия на пре-остеобласты [22], улучшает реакцию остеобластов *in vitro* [11], не оказывает отрицательного влияния на динамику гематологических показателей [23]. Хорошие результаты получены в клинических исследованиях по применению имплантатов из оксида циркония [24]. Введение иттрия в керамику на основе диоксида циркония позволяет получить исключительные механические свойства, такой материал демонстрирует цитосовместимость, не вызывает цитотоксических эффектов или аллергических реакций в окружающих тканях [25]. Включение в керамический материал иттербия и гадолиния способствует пролиферации и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, стимулирует отложение новообразованной кости и коллагена, увеличивает долговечность керамики [26, 27].

Мы провели изучение реакции организма экспериментального животного на имплантацию нового керамического материала на основе оксида циркония, содержащего ионы иттрия, иттербия, гадолиния. Определяли основные гематологические показатели в эксперименте по восполнению диафизарных дефектов костной ткани. Наше исследование показало сходную реакцию организма животных на новый материал и сплав титана.

Известно, что, изменяя характер поверхности и пористость имплантата, можно существенно изменить его функциональные свойства, например, меньшие размеры пор могут привести к усилению молекулярного транспорта и удалению отходов клеточного метаболизма. Наоборот, большие размеры пор способствуют движению клеток [28, 29]. В нашем исследовании имплантаты из нового керамического материала представлены в двух вариантах — непористого и пористого (с размером пор 10–50 мкм). Определено, что в случае использования непористых керамических образцов и имплантатов из сплава титана параметры лейкоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев крови в послеоперационном периоде не имеют значимых различий. Тогда как при использовании пористой керамики уровень лейкоцитов, количество гранулоцитов и моноцитов было ниже, чем в двух других группах, что может свидетельствовать о менее выраженном воспалительном процессе в ответ на имплантацию искусственного остеозамещающего материала.

Результаты проведенных ранее исследований доказывают, что в контакте с поверхностями циркониевой керамики активно формируется новообразованная кость; периимплантно обнаруживают секретирующие остеобласты в большом количестве [30]. Сравнительные исследования установили, что в отношении индексов остеоинтеграции имплантаты из диоксида циркония и имплантаты на основе титана демонстрируют сходные результаты [31, 32]. Результаты наших гистоморфологических исследований показали, что при использовании стержней, изготовленных из пористой циркониевой керамики, происходит лучшая интеграция имплантатов по сравнению с титановыми имплантатами и с имплантатами из непористой циркониевой керамики. Стержни из титана и непористой керамики показывали умеренную либо незначительную остеоинтеграцию, помимо этого была отмечена картина хронического воспаления, что свидетельствовало о худшей приживаемости данных имплантатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новой биокерамики на основе оксида циркония, содержащего ионы иттрия, иттербия, гадолиния для возмещения костных и костно-суставных дефектов критических размеров базируется на физико-химической устойчивости, высокой механической прочности материала, возможности проявления не только остеокондуктивных, но и остеоиндуктивных свойств. Установлена биологическая совместимость нового керамического материала при восполнении диафизарных дефектов костной ткани в эксперименте с животными. Имплантаты с размерами пор 10–50 мкм обладают хорошими остеоинтегративными характеристиками, что определяет возможность и необходимость проведения (при разрешении Росздравнадзора) клинических испытаний.

Конфликт интересов отсутствует.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета, протокол от 20.05.2020 № 5.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат.* М.; 2021:171. Доступно по: <https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/1357>. Ссылка активна на 18.03.2025.
2. Кривенко С.Н., Шпаченко Н.Н., Попов С.В. Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе и прогноз исходов при сочетанных повреждениях, компонентом которых является позвоночно-спинномозговая травма. *Гений ортопедии.* 2015;(3):22-25. doi: 10.18019/1028-4427-2015-3-22-25.
3. Цискарашвили А.В., Жадин А.В., Кузьменков К.А. и др. Биомеханически обоснованный чрескостный остеосинтез у пациентов с ложными суставами бедренной кости, осложненными хроническим остеомиелитом. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2018;(3-4):71-78. doi: 10.17116/vto201803-04171.
4. Борзунов Д.Ю., Моховиков Д.С., Колчин С.Н. и др. Проблемы и успехи комбинированного применения технологий Илизарова и Masquelet. *Гений ортопедии.* 2022;28(5):652-658. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-5-652-658.
5. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю. и др. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология.* 2021;11(4):343-353. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353.
6. Волокитина Е.А., Антропова И.П., Тимофеев К.А., Труфаненко Р.А. Современное состояние и перспективы использования имплантатов из циркониевых керамических материалов в травматологии и ортопедии. *Гений ортопедии.* 2024;30(1):114-123. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-114-123.
7. Archunan MW, Petronis S. Bone Grafts in Trauma and Orthopaedics. *Cureus.* 2021;13(9):e17705. doi: 10.7759/cureus.17705.
8. Rodríguez-Merchán EC. Bone Healing Materials in the Treatment of Recalcitrant Nonunions and Bone Defects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3352. doi: 10.3390/ijms23063352.
9. Bohner M, Santoni BLG, Döbelin N. β -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. *Acta Biomater.* 2020;113:23-41. doi: 10.1016/j.actbio.2020.06.022.
10. Padhye NM, Calciolari E, Zuercher AN, et al. Survival and success of zirconia compared with titanium implants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2023;27(11):6279-6290. doi: 10.1007/s00784-023-05242-5.
11. Chen Y, Roohani-Esfahani SI, Lu Z, et al. Zirconium ions up-regulate the BMP/SMAD signaling pathway and promote the proliferation and differentiation of human osteoblasts. *PLoS One.* 2015;10(1):e0113426. doi: 10.1371/journal.pone.0113426.
12. Tarasova N, Galisheva A, Belova K, et al. Ceramic materials based on lanthanum zirconate for the bone augmentation purposes: materials science approach. *Chimica Techno Acta.* 2022;9(2):09. doi: 10.15826/chimtech.2022.9.2.09.
13. Willbold E, Gu X, Albert D, et al. Effect of the addition of low rare earth elements (lanthanum, neodymium, cerium) on the biodegradation and biocompatibility of magnesium. *Acta Biomater.* 2015;11:554-562. doi: 10.1016/j.actbio.2014.09.041.
14. Jiang C, Shang J, Li Z, et al. Lanthanum Chloride Attenuates Osteoclast Formation and Function Via the Downregulation of Rankl-Induced $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ and Nfatc1 Activities. *J Cell Physiol.* 2016;231(1):142-151. doi: 10.1002/jcp.25065.
15. Niu Y, Du T, Liu Y. Biomechanical Characteristics and Analysis Approaches of Bone and Bone Substitute Materials. *J Funct Biomater.* 2023;14(4):212. doi: 10.3390/jfb14040212.
16. Kaur G, Kumar V, Baino F, et al. Mechanical properties of bioactive glasses, ceramics, glass-ceramics and composites: State-of-the-art review and future challenges. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109895. doi: 10.1016/j.msec.2019.109895.
17. Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, et al. Ceramic Materials for Biomedical Applications: An Overview on Properties and Fabrication Processes. *J Funct Biomater.* 2023;14(3):146. doi: 10.3390/jfb14030146.
18. Bai L, Song P, Su J. Bioactive elements manipulate bone regeneration. *Biomater Transl.* 2023;4(4):248-269. doi: 10.12336/biomatertransl.2023.04.005.
19. Chen Z, Zhou X, Mo M, et al. Systematic review of the osteogenic effect of rare earth nanomaterials and the underlying mechanisms. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):185. doi: 10.1186/s12951-024-02442-3.
20. Li H, Xia P, Pan S, et al. The Advances of Ceria Nanoparticles for Biomedical Applications in Orthopaedics. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:7199-7214. doi: 10.2147/IJN.S270229.
21. Измоденова М.Ю., Гилев М.В., Ананьев М.В. и др. Характеристика костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана в эксперименте. *Травматология и ортопедия России.* 2020;26(3):130-140. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140.
22. Bhowmick A, Pramanik N, Jana P, et al. Development of bone-like zirconium oxide nanoceramic modified chitosan based porous nanocomposites for biomedical application. *Int J Biol Macromol.* 2017;95:348-356. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.11.052.
23. Антропова И.П., Волокитина Е.А., Удинцева М.Ю. и др. Влияние керамического материала на основе цирконата лантана на динамику гематологических показателей и маркеров ремоделирования костной ткани: экспериментальное исследование. *Травматология и ортопедия России.* 2022;28(1):79-88. doi: 10.17816/2311-2905-1704.
24. Mohseni P, Soufi A, Chrcanovic BR. Clinical outcomes of zirconia implants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2023;28(1):15. doi: 10.1007/s00784-023-05401-8.
25. Pantulap U, Arango-Ospina M, Boccaccini AR. Bioactive glasses incorporating less-common ions to improve biological and physical properties. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;33(1):3. doi: 10.1007/s10856-021-06626-3.
26. Liao F, Peng XY, Yang F, et al. Gadolinium-doped mesoporous calcium silicate/chitosan scaffolds enhanced bone regeneration ability. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109999. doi: 10.1016/j.msec.2019.109999.
27. Zhu DY, Lu B, Yin JH, et al. Gadolinium-doped bioglass scaffolds promote osteogenic differentiation of hBMSC via the Akt/GSK3 β pathway and facilitate bone repair in vivo. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:1085-1100. doi: 10.2147/IJN.S193576.
28. Wang Z, Zhang M, Liu Z, et al. Biomimetic design strategy of complex porous structure based on 3D printing Ti-6Al-4V scaffolds for enhanced osseointegration. *Mater. Des.* 2022;218:110721. doi: 10.1016/j.matdes.2022.110721.
29. Jin HW, Noubissi S, Wiedemann TG. Comparison of Zirconia Implant Surface Modifications for Optimal Osseointegration. *J Funct Biomater.* 2024;15(4):91. doi: 10.3390/jfb15040091.
30. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A. Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol.* 2003;29(1):8-12. doi: 10.1563/1548-1336(2003)029<0008:BRTZCI>2.3.CO;2.

31. Gahlert M, Roehling S, Sprecher CM, et al. In vivo performance of zirconia and titanium implants: a histomorphometric study in mini pig maxillae. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(3):281-286. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02157.x.
32. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol.* 2004;75(9):1262-1268. doi: 10.1902/jop.2004.75.9.1262.

Статья поступила 18.02.2025; одобрена после рецензирования 14.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 18.02.2025; approved after reviewing 14.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Елена Александровна Волокитина — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, volokitina_elena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>;

Максим Владимирович Саушкин — ассистент кафедры, saushkin66@mail.ru;

Ирина Петровна Антропова — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>;

Сергей Михайлович Кутепов — член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, kcm@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>;

Светлана Александровна Бриллиант — кандидат биологических наук, научный сотрудник, svetlana.brilliant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8640-6674>.

Information about the authors:

Elena A. Volokitina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department, volokitina_elena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>;

Maksim V. Saushkin — assistant, saushkin66@mail.ru;

Irina P. Antropova — Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>;

Sergey M. Kutepov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, kcm@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>;

Svetlana A. Brilliant — Candidate of Biological Sciences, Researcher, svetlana.brilliant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8640-6674>.

Научная статья

УДК 616.71-089.843-77:615.33

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-361-371>

Экспериментальное изучение условий импрегнации для получения пролонгированной антимикробной активности оригинального остеопластического материала на основе губчатой аллокости

А.П. Антипов✉, С.А. Божкова, Е.М. Гордина, М.Ш. Гаджимагомедов, А.А. Кочиш

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

Автор, ответственный за переписку: Александр Павлович Антипов, a.p.antipov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Локальная антибиотикотерапия является перспективным методом профилактики и лечения перимплантной инфекции, однако существующие системы доставки антибиотиков имеют ряд ограничений.

Цель работы — определить в эксперименте *in vitro* оптимальные параметры давления, времени экспозиции и типа растворителя для обеспечения пролонгированной элюции ванкомицина из оригинального остеозамещающего материала на основе губчатой аллокости.

Материалы и методы. Исследовано семь методик импрегнации с различными комбинациями параметров: давление — от атмосферного до пониженного (7–10 hPa), время — от 5 мин. до 24 ч., растворитель (дистиллированная вода, 50 % раствор этанола, комбинация 50 % этанола с 5 % поливинилпирролидон (ПВП)). Эффективность оценивали по изменению диаметра зоны подавления *S. aureus* ATCC 43300 бактериологическим методом и динамике концентрации ванкомицина в элюате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Статистический анализ выполняли с применением метода ANOVA с post-hoc тестом Тьюки, корреляции — методом Спирмена и путем расчета площади под фармакокинетической кривой.

Результаты. Наибольшую эффективность продемонстрировала методика с использованием пониженного давления, 60-минутной экспозиции и спиртового раствора с ПВП, обеспечившая пролонгированное высвобождение ванкомицина до 14 дн. с максимальной площадью под кривой элюции (301364,70) и высокой корреляцией между концентрацией антибиотика и зоной подавления роста ($r = 0,908$, $p < 0,001$). Давление оказалось наиболее значимым фактором ($F = 19,9916$, $p < 0,0001$), за ним следовали тип растворителя ($F = 7,7485$, $p = 0,0006$) и время импрегнации ($F = 6,8084$, $p = 0,0014$).

Обсуждение. В отличие от традиционных методов локальной антибиотикотерапии, имеющих ограниченную эффективность (3–7 дн.), разработанная методика с использованием пониженного давления и спиртового раствора с ПВП обеспечивает пролонгированное высвобождение ванкомицина до 14 дн. Преимуществом предложенного подхода является более равномерная кинетика элюции по сравнению с полиметилметакрилатом и биodeградируемыми носителями, демонстрирующими резкий начальный выброс антибиотика. Комплементарное использование микробиологического метода и ВЭЖХ подтвердило сохранение антимикробной активности ванкомицина после импрегнации, что принципиально важно для обеспечения терапевтического эффекта.

Заключение. Экспериментально установлено, что оптимальными параметрами для обеспечения пролонгированной элюции ванкомицина из остеозамещающего материала на основе губчатой аллокости являются пониженное давление (7–10 hPa), время экспозиции 60 мин. и использование 50 % этанола с 5 % ПВП в качестве растворителя.

Ключевые слова: остеозамещающий материал, импрегнация, ванкомицин, локальная антибиотикотерапия, элюция антибиотика, перимплантная инфекция, MRSA

Для цитирования: Антипов А.П., Божкова С.А., Гордина Е.М., Гаджимагомедов М.Ш., Кочиш А.А. Экспериментальное изучение условий импрегнации для получения пролонгированной антимикробной активности оригинального остеопластического материала на основе губчатой аллокости. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):361-371. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-361-371.



Experimental study of impregnation conditions for sustained antimicrobial activity of the original osteoplastic material based on cancellous bone allograft

A.P. Antipov[✉], S.A. Bozhkova, E.M. Gordina, M.Sh. Gadzhimagomedov, A.A. Kochish

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

Corresponding author: Alexander P. Antipov, a.p.antipov@yandex.ru

Abstract

Introduction Local antibiotic therapy is used to prevent and treat periprosthetic joint infection, but the available antibiotic delivery systems have some limitations.

The **objective** was to determine optimal parameters of pressure, exposure time and type of solvent to ensure prolonged elution of vancomycin from the original osteosubstituting material based on cancellous allograft bone using an *in vitro* experiment.

Material and methods Seven impregnation techniques with different combinations of parameters were examined including pressure: from atmospheric to reduced (7–10 hPa), time: from 5 minutes to 24 hours, solvent (distilled water, 50 % ethanol solution, a combination of 50 % ethanol and 5 % polyvinylpyrrolidone (PVP)). The efficacy was assessed by changes in the diameter of the *S. aureus* ATCC 43300 inhibition zone using the bacteriological method and the dynamics of vancomycin concentration in the eluate and high-performance liquid chromatography (HPLC). Statistical analysis was performed using the ANOVA method, Tukey's post-hoc test, Spearman's rank correlation and calculation of the area under the pharmacokinetic curve.

Results The best efficiency was demonstrated by the method employing reduced pressure, 60-minute exposure and an alcohol solution with PVP, which provided prolonged release of vancomycin for 14 days with the maximum area under the elution curve (301364.70) and a high correlation between the concentration of the antibiotic and the growth inhibition zone ($r = 0.908$, $p < 0.001$). The pressure was found to be the most significant factor ($F = 19.9916$, $p < 0.0001$), followed by solvent type ($F = 7.7485$, $p = 0.0006$) and impregnation time ($F = 6.8084$, $p = 0.0014$).

Discussion The technique with use of reduced pressure and an alcohol solution with PVP provides prolonged release of vancomycin for 14 days as opposed to conventional local antibiotic therapy with limited effectiveness of 3 to 7 days. The advantage of the approach includes uniform elution kinetics compared to polymethyl methacrylate and biodegradable carriers, which demonstrate a sharp initial release of the antibiotic. The complementary use of the microbiological method and HPLC indicated antimicrobial activity of vancomycin maintained after impregnation being essential for the therapeutic effect.

Conclusion It has been experimentally established that reduced pressure (7–10 hPa), an exposure time of 60 min and the use of 50 % ethanol with 5 % PVP as a solvent appeared to be the optimal parameters for ensuring prolonged elution of vancomycin from an osteosubstituting material based on cancellous allograft bone.

Keywords: bone-substituting material, impregnation, vancomycin, local antibiotic therapy, antibiotic elution, periprosthetic joint infection, MRSA

For citation: Antipov AP, Bozhkova SA, Gordina EM, Gadzhimagomedov MSh, Kochish AA. Experimental study of impregnation conditions for sustained antimicrobial activity of the original osteoplastic material based on cancellous bone allograft. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):361–371. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-361-371.

ВВЕДЕНИЕ

Остеозамещающие материалы (костные трансплантаты, кальцийфосфатные материалы, биоактивные стекла, биополимеры, композитные материалы) широко используют для заполнения дефектов, формирующихся при тотальном эндопротезировании суставов, артродезах позвоночника, после радикального лечения хронического остеомиелита и в онкологической ортопедии [1]. Несмотря на применение современных антисептических и антибактериальных средств во время оперативных вмешательств и в послеоперационном периоде, инфекционные осложнения остаются одной из наиболее серьезных проблем, сопровождающих ортопедическую хирургию [2].

Наиболее частым возбудителем перипротезной инфекции является *Staphylococcus aureus* [2, 3]. Инфекционный процесс, вызванный этим микроорганизмом, проходит несколько стадий: проникновение в организм, уклонение от факторов иммунной системы, адгезия к поверхности имплантата с последующим образованием биопленки [4, 5]. Компоненты клеточной стенки, ферменты и экзотоксины *S. aureus* способствуют его вирулентности, обеспечивая инвазию и устойчивую персистенцию патогена в костной ткани [1]. Более того, стафилококковые клетки в составе биопленок демонстрируют сниженную чувствительность к антибиотикам [4, 6], что приводит к хронизации инфекции, необходимости проведения повторных хирургических вмешательств и длительной этиотропной антибактериальной терапии [7].

Для профилактики инфекционных осложнений при имплантации значительного объема аллогенных остеозамещающих материалов необходимо назначение системной антибактериальной терапии в периоперационном периоде, что является стандартом оказания медицинской помощи при подобных вмешательствах [8]. Однако из-за недостаточного кровоснабжения в области замещенного дефекта системная антибиотикотерапия зачастую оказывается неэффективной [9]. В связи с этим физическая адсорбция антибиотиков на поверхности остеопластических материалов является перспективным методом локальной антибиотикотерапии при лечении инфекций.

В процессе разработки остеозамещающих материалов, обладающих антибактериальными свойствами, принципиально важным является определение ключевых факторов, определяющих их терапевтическую эффективность. Основопологающим критерием следует считать их способность обеспечивать стабильное поддержание локальной концентрации антибиотика, существенно превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), на протяжении продолжительного временного интервала. Данное условие является необходимым для достижения антибиопленочного эффекта и предотвращения селекции резистентных штаммов микроорганизмов. [10]. Важным параметром также является равномерность высвобождения антибиотика из остеозамещающего материала. Предыдущие исследования показали, что значительная часть антибиотика элиуирует в первые сутки после имплантации, что снижает эффективность антибактериальной терапии [11].

Цель работы — определить в эксперименте *in vitro* оптимальные параметры давления, времени экспозиции и типа растворителя для обеспечения пролонгированной элюции ванкомицина из оригинального остеозамещающего материала на основе губчатой аллокости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал для исследования получали из головок бедренной кости, резецированных во время операции первичного эндопротезирования тазобедренного сустава и сразу помещенных в трёхслойную стерильную упаковку. До оперативного вмешательства все пациенты обследованы на наличие в крови антител к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, вирусам гепатита В и С, суммарных антител IgM/IgG к *Treponema pallidum* (ИФА) и подписали информированное добровольное согласие на забор фрагмента кости при проведении хирургического вмешательства. После изъятия материал замораживали при -80°C , это стандартная температура для длительного хранения биологических тканей, так как при ней значительно замедляются процессы дегградации белков и других молекул.

Свежемороженые головки бедренной кости вручную в стерильных условиях очищали от хрящевой части и кортикальной кости. Оставшуюся губчатую кость распиливали на блоки размером $5\times 5\times 5$ мм ($n = 21$) для стандартизации образцов и удобства помещения в пробирки 10 мл. Для делипидизации и очистки материала использовали комбинацию химических и физических воздействий согласно методике, описанной в патенте RU 2722266 C1 «Лиофилизированный биологический биодegradируемый минерализованный костнопластический материал и способ его изготовления» (рис. 1).

Для оптимизации процесса импрегнации остеозамещающего материала ванкомицином (Ванкобакт, Фармасинтез АО, Россия) исследовано влияние трех ключевых параметров: давления, времени импрегнации и типа растворителя.

Давление при импрегнации варьировали от атмосферного (≈ 1013 hPa) до пониженного ($7\text{--}10$ hPa) при температуре раствора от $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$. Такое давление позволяет достигнуть условий, при которых вода будет находиться в состоянии до закипания, что обеспечит наилучшее проникновение антибиотика внутрь пористой структуры материала и его эффективную импрегнацию.

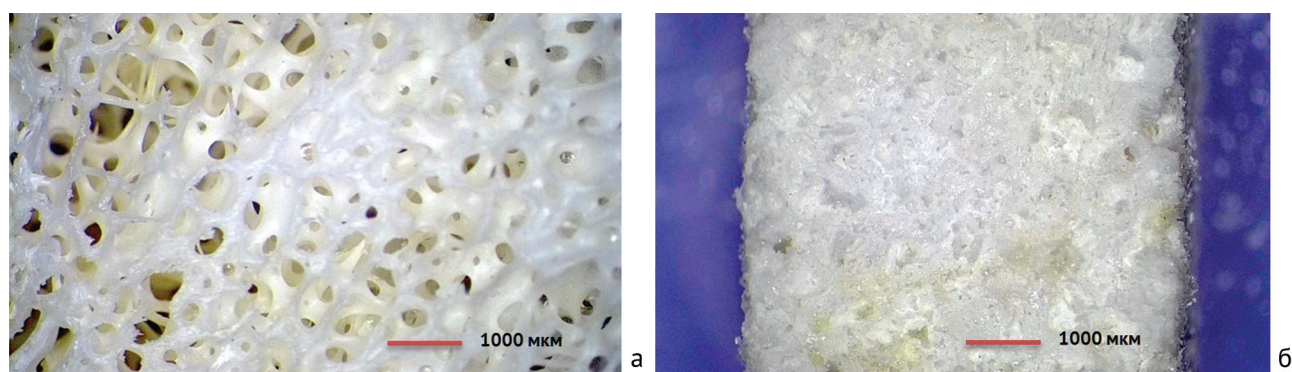


Рис. 1. Стереомикроскопическое изображение очищенного делипидизированного костного материала до распила на блоки (а) и после распила и импрегнации АБ ванкомицин (б). Увеличение 2× (Ломо, Россия)

Исследуемый период времени импрегнации составил от 5 мин. до 24 час. Короткие периоды импрегнации (5 и 60 мин.) выбраны для оценки возможности быстрого насыщения материала антибиотиком, что важно для практического применения методики и потенциального снижения общих сроков изготовления конечного изделия. Длительная экспозиция (24 час.) позволяла оценить максимально возможную степень насыщения материала при различных условиях.

В качестве растворителей использовали:

- 1) дистиллированную воду (H_2O) как базовый растворитель;
- 2) 50 % раствор этанола, обладающий лучшей проникающей способностью за счет меньшего поверхностного натяжения;
- 3) комбинацию 50 % этанола с 5 % поливинилпирролидоном (ПВП), где полимерная добавка должна была обеспечить лучшую стабилизацию и удержание антибиотика в структуре трансплантата.

Объем раствора зависит от расчётной плотности растворителей, исходя из необходимости достижения массового процента антибиотика, — 5 %. Водный раствор имеет плотность примерно 1 г/мл, тогда как 50 % спиртовой раствор обладает меньшей плотностью (~0,93 г/мл), а в случае использования 50 % спиртового раствора с добавлением ПВП плотность раствора слегка увеличивается (~0,94 г/мл). Для каждой методики использовали по три образца губчатой кости.

Сравнительный анализ методик проводили путем последовательного изменения одного параметра при фиксированных значениях остальных (табл. 1).

Таблица 1

Методики импрегнации образцов оригинального остеозамещающего материала ванкомицином

№	Растворитель	V p-ра, мл	Давление, hPa	Время импрегнации
1	H_2O	20	~1013	60 мин.
2	H_2O	20	~1013	24 ч.
3	H_2O	20	7–10	5 мин.
4	H_2O	20	7–10	60 мин.
5	H_2O	20	7–10	24 ч.
6	Этанол 50 %	21,5	7–10	60 мин.
7	Этанол 50 % + ПВП 5 %	21,2	7–10	60 мин.

Для сравнительного изучения продолжительности антибактериальной активности каждый импрегнированный образец помещали в отдельную стерильную пробирку, содержащую 3 мл физиологического раствора. В качестве отрицательного контроля использовали образец без ванкомицина. Инкубировали при 37 °C в течение 18–24 час. Через 24 час. образцы переносили в свежий физиологический раствор и продолжали инкубировать в прежних условиях. Готовили взвесь тестируемых изолятов с оптической плотностью 0,5 по McF, наносили ватным тампоном на агар Мюллера – Хинтона и распределяли по поверхности. В качестве тест-штаммов использовали эталонные штаммы *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA) с МИК ванкомицина 1,5 мг/мл. Взвесь суточной культуры бактерий (0,5 McF) распределяли по поверхности агара Мюллера – Хинтона. После каждых суток инкубации 10 мкл инкубационного раствора с образцами наносили на бактериальный газон в трех повторях и инкубировали сутки при 37 °C. Формирование зоны подавления роста в месте нанесения капли надосадка расценивали как наличие достаточной концентрации ванкомицина для подавления роста бактерий. Динамику элюции ванкоми-

цина оценивали визуально по наличию и размеру (диаметр, мм) зоны подавления роста MRSA (рис. 2). Ежедневно заменяли физиологический раствор и добавляли свежий в пробирку с образцом. Процедуру повторяли до отсутствия видимой зоны подавления роста в чашках Петри.

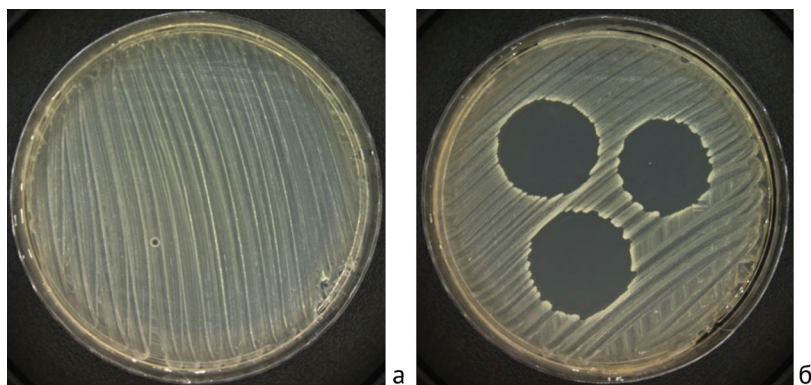


Рис. 2. Чашки Петри с культурой *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA) через 10 сут. от начала эксперимента: а — отсутствие зоны подавления роста, методика 1; б — зоны подавления роста в месте нанесения капель, методика 7

Концентрацию ванкомицина в инкубационном растворе определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе SHIMADZU, колонка Shim-рас HR-ODS (Япония). Из пробирок с образцами 1 мл суточного инкубационного раствора переносили в пробирки эппендорф и центрифугировали 5 мин., 13000 об/мин. Затем надосадок переносили в вialу и помещали в хроматограф. Объем вводимой пробы — 100 мкл. Скорость потока — 0,45 мл/мин. Продолжительность анализа — 25 мин. Время удержания ванкомицина на хроматограмме — 8,5 мин. В течение первых 7 сут. инкубационный раствор разбавляли в 1000 раз, и полученные концентрации умножали на коэффициент разведения. Для калибровки ВЭЖХ использовали стандартные растворы ванкомицина в концентрациях от 0,1 до 10 мг/мл. Калибровочную кривую строили по пиковой площади, соответствующей времени удержания ванкомицина (8,5 мин.). Анализ хроматограмм выполняли в программе LabSolutions, обеспечивая точность и воспроизводимость измерений путем проведения триплетных анализов каждой пробы.

Для обработки полученных данных использована статистическая аналитика с целью определения значимых различий между методиками импрегнации ванкомицина. Первичные данные регистрировали в программном обеспечении Microsoft Excel, 2019, Версия 16.72. Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка, как наиболее мощного для выборок малого и среднего размера ($n < 50$). Все исследуемые количественные показатели продемонстрировали нормальное распределение ($p > 0.05$). Количественные данные представлены в виде «средние значения $\pm$ стандартное отклонение» ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Для сравнения средних значений между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующей пост-хок проверкой Тьюки для выявления парных сравнений, поскольку:

- все группы имели равный размер выборки;
- требовалось провести попарные сравнения между всеми группами;
- тест Тьюки обеспечивает хороший контроль ошибки I рода при сохранении достаточной статистической мощности.

В качестве интегрального фармакокинетического показателя элюции ванкомицина в течение всего периода наблюдения методом трапеций рассчитывали площадь под фармакокинетической кривой (AUC, Area Under Curve). Расчет проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, США) на основании экспериментально полученных концентраций препарата в различные временные точки (с 1 по 14 дн.). Для оценки корреляции между концентрацией ванкомицина и зоной подавления роста использовали коэффициент корреляции Спирмена. Порог значимости установлен на уровне $p < 0,05$. Для оценки степени соответствия экспериментальных данных экспоненциальной модели использовали коэффициент детерминации (R^2). Все статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, 2019, Версия 16.72, IBM SPSS Statistics, версия 23.0.0.0 (США), MacOS, Monterey 12.2.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе антибактериальной активности различных методик импрегнации в отношении *S. aureus* (MRSA) выявлено, что в первые сутки наблюдения они продемонстрировали сопоставимую эффективность с зонами подавления роста в диапазоне 20,7–24,7 мм (табл. 2). Однако уже со вторых суток некоторые группы образцов начали снижать свою активность.

Таблица 2

Динамика диаметра зон подавления роста MRSA в группах образцов, импрегнированных разными методиками

Сутки	Диаметры зон подавления роста MRSA при разных методиках, М ± SD, мм						
	Методика 1	Методика 2	Методика 3	Методика 4	Методика 5	Методика 6	Методика 7
1	22,0 ± 0,0	21,7 ± 0,6	24,0 ± 0,0	23,3 ± 1,6	24,7 ± 0,6	20,7 ± 0,6	22,3 ± 1,2
2	16,7 ± 2,3	18,3 ± 0,6	20,0 ± 0,0	20,7 ± 0,6	20,7 ± 0,6	20,7 ± 0,6	22,3 ± 1,2
3	15,3 ± 0,6	16,0 ± 1,7	16,3 ± 1,2	16,7 ± 0,6	15,3 ± 1,5	15,3 ± 0,6	22,0 ± 0,6
4	9,0 ± 0,0	12,7 ± 1,2	14,0 ± 3,5	14,0 ± 3,6	16,7 ± 1,5	15,7 ± 2,5	16,7 ± 1,5
7	н/д*	н/д	12,0 ± 0,0	13,3 ± 1,2	15,3 ± 1,2	15,3 ± 1,2	16,0 ± 0,0
8	н/д	н/д	8,0 ± 0,0	8,7 ± 0,6	13,3 ± 1,2	13,7 ± 0,6	15,0 ± 1,0
9	н/д	н/д	н/д	8,0 ± 0,0	9,3 ± 2,3	11,7 ± 2,5	13,0 ± 13,0
10	н/д	н/д	н/д	н/д	9,0 ± 0,0	8,7 ± 0,6	10,7 ± 2,3
11	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	5,3 ± 4,6	8,0 ± 0,0
14	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	8,0 ± 0,0

Примечание: н/д — значения ниже предела обнаружения метода (0,0 ± 0,0); данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (М ± SD), n = 3 для каждой группы.

Статистический анализ полученных результатов позволил выявить существенные различия в эффективности исследуемых методов антимикробной обработки. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) показал статистически значимые различия в динамике диаметра подавления зон роста MRSA образцов, импрегнированных разными методиками ($F = 4,8192$, $p = 0,0001$). Импрегнация в водном растворе антибиотика при атмосферном давлении была наименее эффективной, и увеличение времени с 60 мин. до 24 час. не оказало влияния на продолжительность антимикробной активности (АМА) образцов, импрегнированных методиками 1 и 2. Насыщение образцов в водном растворе антибиотика в условиях отрицательного давления также не привело к значимому продлению их антистафилококковой активности. В то же время применение спиртового раствора для импрегнации в условиях вакуума было наиболее эффективным в сравнении с методиками 1 и 2 ($p = 0,0283$ и $0,05$). При этом продолжительность импрегнации 5 мин., 60 мин. и 24 час. не показала значимого влияния времени на продолжительность АМА образцов соответственно групп 5, 6 и 7 (p от 0,9476 до 1,0 при попарных сравнениях). Статистический анализ динамики диаметров зон подавления роста MRSA с применением post-hoc теста Тьюки показал, что данный показатель для образцов, импрегнированных методиками 5, 6 и 7, статистически значимо превосходил показатель методики 1, кроме того, показатели методики 7 были значимо лучше методики 2 ($p = 0,0023$) (рис. 3). Детальное исследование влияния параметров импрегнации на продолжительность антимикробной активности показало, что давление является наиболее значимым фактором ($F = 19,9916$, $p < 0,0001$), за ним следуют тип используемого растворителя ($F = 7,7485$, $p = 0,0006$) и время импрегнации ($F = 6,8084$, $p = 0,0014$). Все исследованные параметры продемонстрировали статистически значимое влияние на эффективность процесса импрегнации.

При анализе результатов по оценке элюции ванкомицина методом ВЭЖХ также выявлены существенные различия между исследуемыми методиками импрегнации (табл. 3). Длительность эффективной элюции варьировала от 4 до 14 дн., при этом наименьшее суммарное количество ванкомицина выделялось из образцов, импрегнированных по методике 1 с применением водного раствора и атмосферного давления, а наибольшее — из образцов, насыщенных в спиртовом растворе с полимером в условиях вакуума (методика 7).

Установлено, что увеличение времени импрегнации в водном растворе антибиотика при атмосферном давлении с 60 мин. до 24 час. статистически значимо увеличило концентрацию ванкомицина в инкубационном растворе на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Наиболее выраженные различия отмечали на второй и четвертый дни исследования ($p = 0,0000$).

Увеличение времени насыщения образцов в водном растворе в условиях вакуума с 5 до 60 мин. не показало значительных различий в концентрации антибиотика, выделенной в первые сутки ($p > 0,05$), при этом на 2–3 сут. элюированная из образцов концентрация ванкомицина в методике 4 была в 1,4–1,8 раза выше, чем в методике 3 ($p = 0,0001$). Аналогичная тенденция выявлена при анализе влияния давления на интенсивность выхода антибиотика. Образцы, насыщенные методиками 1 и 4,

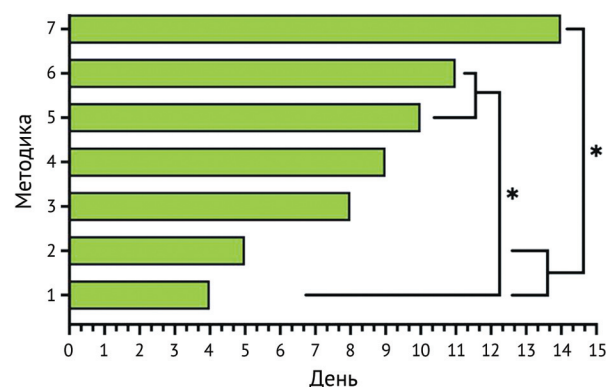


Рис. 3. Длительность антимикробной активности in vitro образцов с различными способами импрегнации; * — $p < 0,05$

не показали значимых различий по выходу ванкомицина в первые сутки ($p = 0,2479$), однако, начиная со второго дня, различия в концентрации антибиотика в инкубационном растворе были статистически значимыми ($p = 0.0000$). Вместе с тем, увеличение времени импрегнации образцов в водном растворе в вакууме до 24 час. (методика 5) показала наибольшую для всех изученных методик с применением дистиллированной воды эффективность насыщения, как по продолжительности элюции ванкомицина, так и по его концентрации ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика концентрации ванкомицина в инкубационном растворе с образцами, импрегнированными различными способами

Сутки	Концентрация ванкомицина, М $\pm$ SD, мкг/мл						
	1	2	3	4	5	6	7
1	23658 $\pm$ 1183	18747 $\pm$ 938	21551 $\pm$ 1078	25001 $\pm$ 1250	65258 $\pm$ 3263	44679 $\pm$ 2234	82755 $\pm$ 2069
2	258 $\pm$ 13	3234 $\pm$ 162	4287 $\pm$ 215	7839 $\pm$ 392	17894 $\pm$ 895	17516 $\pm$ 876	99578 $\pm$ 4979
3	574 $\pm$ 29	1234 $\pm$ 62	1852 $\pm$ 92	2816 $\pm$ 141	4648 $\pm$ 233	5791 $\pm$ 287	92877 $\pm$ 4644
4	447 $\pm$ 3	246 $\pm$ 13	1554 $\pm$ 75	1755 $\pm$ 88	3780 $\pm$ 189	5260 $\pm$ 263	45621 $\pm$ 2281
5	н/д*	36 $\pm$ 2	1354 $\pm$ 68	489 $\pm$ 25	1957 $\pm$ 98	3649 $\pm$ 183	9658 $\pm$ 483
6	н/д	н/д	823 $\pm$ 41	546 $\pm$ 28	933 $\pm$ 47	2846 $\pm$ 143	5710 $\pm$ 286
7	н/д	н/д	450 $\pm$ 23	480 $\pm$ 24	784 $\pm$ 39	1120 $\pm$ 56	3903 $\pm$ 195
8	н/д	н/д	129 $\pm$ 7	238 $\pm$ 12	417 $\pm$ 21	490 $\pm$ 25	1244 $\pm$ 62
9	н/д	н/д	н/д	38,1 $\pm$ 2,0	236,1 $\pm$ 12,0	166,9 $\pm$ 8,0	987 $\pm$ 50
10	н/д	н/д	н/д	н/д	45,0 $\pm$ 2,3	69,0 $\pm$ 3,5	259 $\pm$ 13
11	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	43,0 $\pm$ 3,4	54,1 $\pm$ 2,7
14	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	27,9 $\pm$ 1,4
Суммарное высвобождение	24937 $\pm$ 1183,5	23497 $\pm$ 954,8	32000 $\pm$ 1112,6	39202,1 $\pm$ 1314,8	95952,1 $\pm$ 3384,9	81629,9 $\pm$ 2414,8	342674 $\pm$ 7507,3

Примечание: н/д — значения ниже предела обнаружения метода ($0,0 \pm 0,0$); данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (М $\pm$ SD), $n = 3$ для каждой группы; суммарное высвобождение рассчитано как сумма средних значений за весь период наблюдения, мкг/мл.

В условиях вакуума 60-минутная импрегнация в спиртовом растворе антибиотика (методика 6) была сопоставима с 24-часовым насыщением в водном растворе (методика 5) ($p > 0,05$), как в отношении продолжительности элюции ванкомицина, так и суммарной массе вышедшего антибиотика. Добавление полимера в спиртовой раствор антибиотика (методика 7) обеспечило максимальную длительность элюции (14 дн.) и максимальную сумму вышедшего антибиотика среди изученных методик.

Площадь под кривой элюции (AUC) демонстрировала значительную вариабельность между группами. Минимальное значение зафиксировано при применении методики 1 (13108,00), далее наблюдали последовательное увеличение показателя: методика 2 (14123,50), методика 3 (21224,50), методика 4 (26701,60), методика 5 (63323,10), методика 6 (59333,40). Максимальное значение AUC достигнуто при использовании методики 7 (301364,70), что превысило показатель более чем в 23 раза методики 1 и в 5 раз — методики 6.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии, как времени импрегнации, так и давления на характеристики элюции, при этом наибольшая эффективность достигается при использовании комбинированного растворителя с добавлением ПВП.

При оценке корреляционной связи между концентрацией ванкомицина в инкубационной жидкости и зонами подавления роста микроорганизмов (рис. 4) выявлено, что наиболее сильная корреляционная связь обнаружена для образцов группы 7 ($r = 0,908$; $p < 0,001$), что указывает на высокую степень линейной зависимости между исследуемыми параметрами. Методы 4, 5 и 6 также продемонстрировали статистически значимые корреляции ($p < 0,05$), с коэффициентами корреляции 0,809, 0,822 и 0,723 соответственно. Методика 3 показала пограничную статистическую значимость ($r = 0,796$; $p = 0,058$), в то время как методы 1 и 2, несмотря на высокие коэффициенты корреляции (0,777 и 0,870 соответственно), не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Анализ экспоненциального убывания выявил высокую степень соответствия экспоненциальной модели для большинства групп, что подтверждается значениями коэффициента детерминации (R^2). Особенно выделяется группа 2 с практически идеальным соответствием ($R^2 = 0,990$) и наиболее крутым наклоном экспоненты ($-1,509$), что свидетельствует о наиболее быстром убывании показателей в этой группе. Группы 3–7 продемонстрировали схожие характеристики экспоненциального убывания с $R^2 > 0,91$ и более пологими наклонами в диапазоне от $-0,591$ до $-0,778$. Примечательно, что группа 1 показала наименьшее соответствие экспоненциальной модели ($R^2 = 0,484$), несмотря на относительно крутой наклон ($-1,111$).

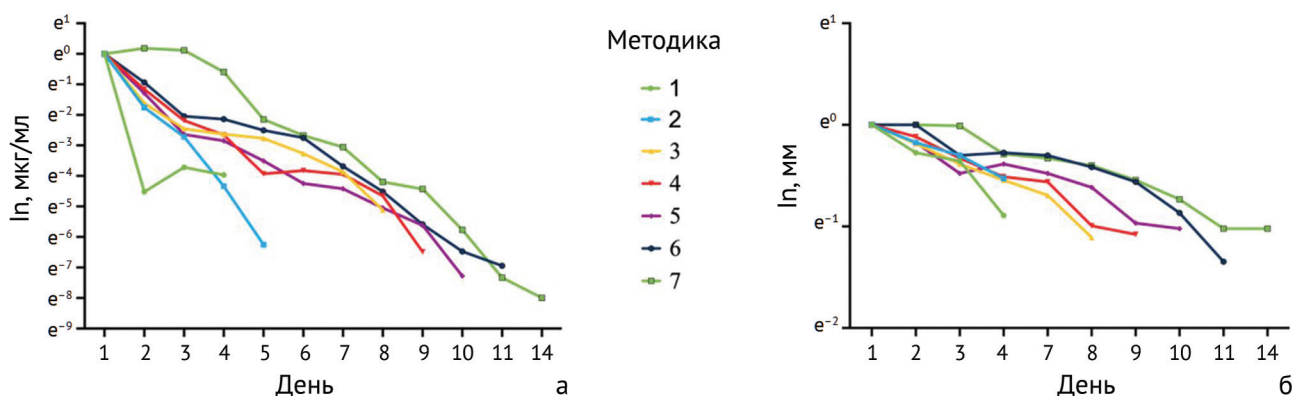


Рис. 4. Динамика: а — элюции ванкомицина из образцов, импрегнированных различными методиками; б — изменений зон подавления роста *S. aureus* (MRSA)

Выявленная экспоненциальная зависимость кинетики высвобождения антибиотика демонстрирует важность комплексной оценки нескольких ключевых параметров: продолжительности антимикробной активности, суммарной дозы высвобожденного антибиотика и площади под фармакокинетической кривой (AUC), которые в совокупности определяют терапевтическую эффективность локальной антибиотикотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Локальная антибиотикотерапия в современной ортопедической хирургии демонстрирует высокую эффективность при профилактике и лечении инфекционных осложнений после операций (артропластики, вертебрология, челюстно-лицевая хирургия, онкология, гнойная остеология) [12–15]. Анализ литературы свидетельствует о значительном прогрессе в разработке и внедрении различных систем локальной доставки антибактериальных препаратов [16–18].

Полиметилметакрилат (PMMA), являясь традиционным материалом для локальной антибиотикотерапии, обеспечивает стабильное, но не продолжительное высвобождение антибиотика при простом замешивании с ванкомицином, — от 1 до 9 сут. и до 14 сут. в исключительных случаях [19–21]. Кроме общеизвестных недостатков использования костного цемента (необходимость выполнения повторного вмешательства [16, 22] и риск бактериальной колонизации с формированием первичных биопленок на поверхности PMMA в первые 18 час. [23, 24]), всего лишь 7 % из общего количества используемого антибиотика элюирует в окружающие ткани [25]. Увеличение локальной концентрации антибиотика за счет увеличения массы добавляемого препарата (более 6 г на 40 грамм PMMA) значительно снижает механическую прочность цемента, что не соответствует стандартам ISO [26].

В качестве альтернативы для создания локального депо активно изучают биodeградируемые носители (сульфат кальция, биodeградируемый полиуретан, полиэтилацетат, полилактид-когликолид и полилактид) [12, 27], существенным преимуществом которых является отсутствие необходимости их удаления и создание высокой в сравнении с PMMA (до 10 раз) концентрации антибиотика, оставаясь при этом ниже токсических уровней [28]. Однако полное рассасывание подобных имплантатов в среднем через 6 нед. (диапазон 30–60 дн.), опережающее скорость формирования новой костной ткани, может приводить к формированию костных полостей, переломам и рецидивам инфекционного процесса [29]. Важно отметить, что кинетика высвобождения антибиотиков из всех носителей характеризуется начальным пиковым выбросом через 48 час.: (9862 ± 1782) нг/мл — для спейсеров из PMMA; (38394 ± 7071) нг/мл — для бус из PMMA, с последующим постепенным снижением локальной концентрации [30]. При этом биodeградируемые материалы демонстрируют более быстрое и полное высвобождение антибиотиков по сравнению с PMMA (CaSO_4 — в течение первых трех дней) [22]. В нашем исследовании методика 7 демонстрирует гораздо более плавное экспоненциальное снижение ($R^2 > 0,91$, наклон от $-0,591$ до $-0,778$).

Иные способы локальной антибиотикотерапии заключаются в непосредственном присыпании раны антибиотиком в процессе оперативного лечения или при интраартикулярном введении растворов антибиотика, что позволяет кратковременно создать терапевтические концентрации в области хирургического вмешательства (до 24 час.) без значительного увеличения системных уровней антибиотика [31, 32].

Альтернативным методом создания локальных концентраций антибиотиков, лишенным описанных выше недостатков, является использование импрегнированных антибиотиками аллогraftов. Существующие методы можно разделить на несколько основных категорий в зависимости от технологии насыщения материала антибактериальными препаратами. Наиболее простым и распространенным является метод ручного смешивания аллокости в растворе с антибиотиком с последующей сушкой. Время импрегнации может варьировать от короткого периода в 30–60 мин. до пролонгированного в 120–180 мин. Высвобождение антибиотика — неравномерное, с максимальной концентрацией в первые 24–48 час., когда выде-

ляется 40–60 % от общего количества импрегнированного антибиотика [33–36]. Согласно исследованиям D.C. Coraça-Huber et al., концентрация антибиотиков, превышающая МИК для стафилококков, при простом погружении аллогraftа в раствор с антибиотиком сохраняется лишь до 7 сут. *in vitro* и до 3 сут. *in vivo* [36].

Более современным подходом является применение ионофореза, позволяющего достичь высоких начальных концентраций антибиотиков с сохранением антимикробной активности до 2 нед. [37]. Тем не менее, метод характеризуется значительной вариабельностью результатов и требует дополнительных исследований влияния на структуру костной ткани.

В развитии существующих подходов к локальной антибиотикотерапии наше исследование предлагает оптимизированный метод импрегнации остеозамещающего материала. В отличие от традиционных, продемонстрировавших ограниченную эффективность (3–7 дн. антимикробного действия), разработанная методика с использованием комбинации пониженного давления (7–10 hPa) и спиртового раствора с добавлением ПВП обеспечила пролонгированное высвобождение ванкомицина до 14 дн. с сохранением терапевтически значимых концентраций. Статистический анализ выявил, что все факторы, изученные в исследовании, влияют на эффективность импрегнации.

В нашем исследовании мы использовали комплементарный подход, сочетая микробиологический метод и ВЭЖХ, что позволило получить более полную картину эффективности разработанной методики импрегнации.

Микробиологический анализ имеет принципиальное значение, поскольку позволяет подтвердить сохранение АМА ванкомицина после воздействия различных физических и химических факторов в процессе импрегнации. Наличие зон ингибирования роста MRSA на протяжении всего периода наблюдения свидетельствует о том, что антибиотик сохраняет свою биологическую активность, несмотря на потенциально возможные структурные изменения под влиянием давления, температуры и химических агентов. Высокая корреляция между размером зон ингибирования и концентрацией антибиотика ($r = 0,908$; $p < 0,001$) подтверждает высвобождение из тестируемых образцов активной формы препарата.

В свою очередь, ВЭЖХ обеспечивает количественную оценку кинетики элюции ванкомицина, позволяя определить точные концентрации препарата в различные временные точки. Это дает возможность построить детальные фармакокинетические профили, оценить равномерность выхода и определить суммарное высвобождение антибиотика. Анализ AUC и характера экспоненциального снижения концентрации ($R^2 > 0,91$) демонстрирует преимущества оптимизированной методики импрегнации в отношении пролонгированной доставки препарата.

Остеозамещающий материал, используемый в исследовании, характеризуется оптимальной пористой структурой, сопоставимой с другими материалами, применяемыми в костной пластике. Аутографты и аллогraftы имеют пористость 50–90 % с размером пор 100–500 мкм. Синтетические материалы демонстрируют следующие показатели: гидроксиапатит — пористость 30–90 % с порами 100–400 мкм; трикальцийфосфат — пористость 35–80 % с порами 100–400 мкм; биоактивные стекла — пористость 20–60 % с порами 100–500 мкм. Биополимеры, такие как коллагеновые матрицы (пористость 85–95 %, поры 50–350 мкм) и PLLA скаффолды (пористость 60–90 %, поры 100–500 мкм), также обладают развитой пористой структурой [38, 39]. Такая архитектура материала обеспечивает большую площадь поверхности для взаимодействия с антибиотиками, что подтверждается на примерах импрегнации синтетических остеозамещающих материалов [40–42]. Губчатая структура такого изделия позволяет достичь высокой степени адсорбции антибиотика, что в сочетании с оптимальными условиями импрегнации (давление, растворитель, время) обеспечивает стабильное и контролируемое высвобождение препарата.

При этом важно отметить, что, несмотря на высокие локальные концентрации антибиотика, достигаемые в ходе элюции, применение ванкомицина остается безопасным с точки зрения потенциальной токсичности. В концентрациях до 1000 мкг/мл ванкомицин не оказывает значимого цитотоксического действия на остеобласты, подтверждая свою безопасность для костной ткани при локальном применении [43]. Результаты лабораторных исследований, несмотря на высокие местные концентрации антибиотика (до 1400 мкг/мл), демонстрируют минимальные системные уровни ванкомицина (менее 1,5 мг/мл) и отсутствие нефротоксичности, подтвержденное отсутствием статистически значимых изменений в уровнях креатинина и мочевины после операции ($p > 0,05$) [15]. Более того, экспоненциальный характер высвобождения антибиотика ($R^2 > 0,91$ для методик 3–7) обеспечивает постепенное снижение локальных концентраций, что дополнительно повышает безопасность применения материала.

Важно отметить, что в условиях клинического применения, когда импрегнированный аллогraft подвергается импакции в костном ложе, можно ожидать еще более длительного периода высвобождения антибиотика. Это связано с тем, что компрессия материала создает дополнительные диффузионные барьеры, замедляющие элюцию препарата. Данное предположение требует дальнейшего изучения в условиях *in vivo*, однако уже полученные результаты позволяют прогнозировать достаточную длительность антимикробного эффекта для профилактики и лечения перимплантной инфекции.

Проведенное исследование позволило определить оптимальные параметры импрегнации остеозамещающего материала на основе губчатой аллокости ванкомицином для обеспечения пролонгированной элюции антибиотика. Полученные результаты открывают перспективы для создания новых протоколов локальной антибиотикотерапии в ортопедической хирургии. Предложенная методика является перспективной для получения материала для остеозамещения в условиях инфекционного процесса с целью формирования локального депо антибиотика с контролируемым высвобождением для применения в комплексном лечении пациентов с перимплантной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что наибольшее влияние на эффективность импрегнации оказывает давление, за которым следуют тип растворителя и время экспозиции. Комбинация пониженного давления, спиртового раствора с добавлением поливинилпирролидона и оптимального времени экспозиции обеспечила наилучшие результаты, значительно превосходящие традиционные методики. Разработанная методика позволяет достичь более равномерного высвобождения антибиотика с пологим наклоном экспоненциальной кривой элюции, что обеспечивает поддержание терапевтически значимых концентраций ванкомицина в течение двух недель. Это существенно превышает показатели стандартных методов локальной антибиотикотерапии и создает предпосылки для эффективной профилактики и лечения перимплантной инфекции. Высокая корреляция между концентрацией антибиотика и зонами подавления роста MRSA подтверждает сохранение биологической активности ванкомицина после процесса импрегнации, что имеет принципиальное значение для клинического применения.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Финансирование работы осуществлялось в рамках Государственного задания № 056-00030-24 «Совершенствование лечения пациентов с остеомиелитом и перимплантной инфекцией с использованием оригинального лиофилизированного остеопластического материала с пролонгированной антимикробной активностью».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Masters EA, Ricciardi BF, Bentley KLM, et al. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(7):385-400. doi: 10.1038/s41579-022-00686-0.
2. Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М. и др. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России.* 2024;30(1):66-75. doi: 10.17816/2311-2905-16720.
3. Garcia-Moreno M, Jordan PM, Günther K, et al. Osteocytes Serve as a Reservoir for Intracellular Persisting *Staphylococcus aureus* Due to the Lack of Defense Mechanisms. *Front Microbiol.* 2022;13:937466. doi: 10.3389/fmicb.2022.937466.
4. Trouillet-Assant S, Lelievre L, Martins-Simoes P, et al. Adaptive processes of *Staphylococcus aureus* isolates during the progression from acute to chronic bone and joint infections in patients. *Cell Microbiol.* 2016;18(10):1405-1414. doi: 10.1111/cmi.12582.
5. Ricciardi BF, Muthukrishnan G, Masters E, et al. *Staphylococcus aureus* Evasion of Host Immunity in the Setting of Prosthetic Joint Infection: Biofilm and Beyond. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(3):389-400. doi: 10.1007/s12178-018-9501-4.
6. Paharik AE, Horswill AR. The *Staphylococcal* Biofilm: Adhesins, Regulation, and Host Response. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015.
7. Coraca-Huber DC, Fille M, Hausdorfer J, et al. *Staphylococcus aureus* biofilm formation and antibiotic susceptibility tests on polystyrene and metal surfaces. *J Appl Microbiol.* 2012;112(6):1235-1243. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05288.x.
8. Mankin HJ, Hornicek FJ, Raskin KA. Infection in massive bone allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(432):210-216. doi: 10.1097/01.blo.0000150371.77314.52.
9. Michalak KA, Khoo PP, Yates PJ, et al. Iontophoresed segmental allografts in revision arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(11):1430-1437. doi: 10.1302/0301-620X.88B11.18335.
10. Elawady R, Aboulela AG, Gaballah A, et al. Antimicrobial Sub-MIC induces *Staphylococcus aureus* biofilm formation without affecting the bacterial count. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1065. doi: 10.1186/s12879-024-09790-3.
11. Witsø E, Persen L, Løseth K, Bergh K. Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone. In vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand.* 1999;70(3):298-304. doi: 10.3109/17453679908997812.
12. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(2):415-418. doi: 10.1128/AAC.41.2.415.
13. Buttaro MA, Morandi A, Rivello HG, Piccaluga F. Histology of vancomycin-supplemented impacted bone allografts in revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(12):1684-1687. doi: 10.1302/0301-620X.87B12.16781.
14. Buttaro MA, Pusso R, Piccaluga F. Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty. Two-stage revision results. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(3):314-319. doi: 10.1302/0301-620X.87B3.14788.
15. Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G, et al. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthop.* 2005;76(3):336-340.
16. Inzana JA, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. Biomaterials approaches to treating implant-associated osteomyelitis. *Biomaterials.* 2016;81:58-71. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.12.012.
17. Марков П.А., Ерёмин П.С., Берёзкина Е.С. и др. Остеопластические биоматериалы из органических и минеральных компонентов костного матрикса: обзор литературы. *Вестник восстановительной медицины.* 2024;23(5):97-107. doi: 10.38025/2078-1962-2024-23-5-97-107.
18. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю. и др. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология.* 2021;11(4):343-353. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353.
19. Божкова С., Гордина Е., Марков М. 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. Меликова Р.Э., Дискарашвили А.В., Артюхов А.А., Соколова Н.В. In vitro исследование динамики элюции антибактериальных препаратов, импрегнированных в матрицы на основе полимерного гидрогеля. *Гений ортопедии.* 2023;29(1):64-70. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-64-70.

21. Стогов М.В., Шастов А.Л., Киреева Е.А., Тушина Н.В. Высвобождение антибиотиков из материалов для замещения постостеомиелитических дефектов кости. *Гений ортопедии*. 2024;30(6):873-880. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-873-880.
22. McConoughey SJ, Howlin RP, Wiseman J, et al. Comparing PMMA and calcium sulfate as carriers for the local delivery of antibiotics to infected surgical sites. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(4):870-877. doi: 10.1002/jbm.b.33247.
23. Janssen DMC, Willems P, Geurts J, Arts CJJ. Antibiotic release from PMMA spacers and PMMA beads measured with ELISA: Assessment of in vitro samples and drain fluid samples of patients. *J Orthop Res*. 2023;41(8):1831-1839. doi: 10.1002/jor.25510.
24. Bertazzoni Minelli E, Della Bora T, Benini A. Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin. *Anaerobe*. 2011;17(6):380-383. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.013.
25. Miclau T, Dahners LE, Lindsey RW. In vitro pharmacokinetics of antibiotic release from locally implantable materials. *J Orthop Res*. 1993;11(5):627-632. doi: 10.1002/jor.1100110503.
26. Kwong JW, Abramowicz M, Kühn KD, et al. High and Low Dosage of Vancomycin in Polymethylmethacrylate Cements: Efficacy and Mechanical Properties. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(9):818. doi: 10.3390/antibiotics13090818.
27. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Волков А.В. и др. In vivo эффективность полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальным препаратом, при хроническом остеомиелите. *Гений ортопедии*. 2023;29(5):535-545. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-535-545.
28. Wahl P, Guidi M, Benninger E, et al. The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibiotic-loaded calcium sulphate as carrier material. *Bone Joint J*. 2017;99-B(11):1537-1544. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2016-0298.R3.
29. Luo S, Jiang T, Yang Y, et al. Combination therapy with vancomycin-loaded calcium sulfate and vancomycin-loaded PMMA in the treatment of chronic osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):502. doi: 10.1186/s12891-016-1352-9.
30. Giavaresi G, Bertazzoni Minelli E, Sartori M, et al. New PMMA-based composites for preparing spacer devices in prosthetic infections. *J Mater Sci Mater Med*. 2012;23(5):1247-1257. doi: 10.1007/s10856-012-4585-7.
31. Kang DG, Holekamp TF, Wagner SC, Lehman RA Jr. Intraspinal vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. *Spine J*. 2015;15(4):762-770. doi: 10.1016/j.spinee.2015.01.030.
32. Lawrie CM, Kazarian GS, Barrack T, et al. Intra-articular administration of vancomycin and tobramycin during primary cementless total knee arthroplasty : determination of intra-articular and serum elution profiles. *Bone Joint J*. 2021;103-B(11):1702-1708. doi: 10.1302/0301-620X.103B11.BJJ-2020-2453.R1.
33. Kamra P, Lamba AK, Faraz F, Tandon S. Effect of antibiotic impregnation time on the release of gentamicin from cryopreserved allograft bone chips: an in vitro study. *Cell Tissue Bank*. 2019;20(2):267-273. doi: 10.1007/s10561-019-09765-8.
34. Berglund B, Wezenberg D, Nilsson M, et al. Bone allograft impregnated with tobramycin and vancomycin delivers antibiotics in high concentrations for prophylaxis against bacteria commonly associated with prosthetic joint infections. *Microbiol Spectr*. 2024;12(12):e0041424. doi: 10.1128/spectrum.00414-24.
35. Coraça-Huber DC, Ammann CG, Nogler M, et al. Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. *Cell Tissue Bank*. 2016;17(4):629-642. doi: 10.1007/s10561-016-9582-5.
36. Coraça-Huber DC, Steixner SJM, Najman S, et al. L Lyophilized Human Bone Allograft as an Antibiotic Carrier: An In Vitro and In Vivo Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(7):969. doi: 10.3390/antibiotics11070969.
37. Edmondson MC, Day R, Wood D. Vancomycin iontophoresis of allograft bone. *Bone Joint Res*. 2014;3(4):101-7. doi: 10.1302/2046-3758.34.2000223.
38. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 2005;26(27):5474-91. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
39. Ketonis C, Barr S, Adams CS, et al. Bacterial colonization of bone allografts: establishment and effects of antibiotics. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(8):2113-2121. doi: 10.1007/s11999-010-1322-8.
40. Dolete G, Purcăreanu B, Mihaiescu DE, et al. Comparative Loading and Release Study of Vancomycin from a Green Mesoporous Silica. *Molecules*. 2022;27(17):5589. doi: 10.3390/molecules27175589.
41. Kato A. Atmospheric impregnation behavior of calcium phosphate materials for antibiotic therapy in neurotrauma surgery. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230533. doi: 10.1371/journal.pone.0230533.
42. Kato A. Antibiotic Impregnation, Release, Activity, and Interaction With Porous Hydroxyapatite for Infectious Control in Neurotrauma Surgery. *J Pharm Sci*. 2022;111(8):2389-2396. doi: 10.1016/j.xphs.2022.04.017.
43. Edin ML, Miclau T, Lester GE, et al. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(333):245-251.

Статья поступила 09.01.2025; одобрена после рецензирования 14.03.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 09.01.2025; approved after reviewing 14.03.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

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

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

Екатерина Михайловна Гордина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, emgordina@win.rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2326-7413>;

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

Андрей Александрович Кочиш — кандидат медицинских наук, врач — травматолог-ортопед, kochishman@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8573-1096>.

Information about the authors:

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

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

Ekaterina M. Gordina — Candidate of Medical Sciences, senior researcher, emgordina@win.rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2326-7413>;

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

Andrey A. Kochish — Candidate of Medical Sciences, orthopaedic surgeon, kochishman@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8573-1096>.



Апробация эффективности нового типа спейсеров для локальной антибиотикотерапии

И.Ф. Ахтямов^{1,2,3✉}, О.А. Саченков¹, Р.А. Шафигулин^{1,2,3}, А.Э. Галяутдинова^{1,2}, Н.В. Харин¹, И.А. Беспалов³, С.В. Бойчук^{1,2}

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

³ Республиканская клиническая больница, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ильдар Фуатович Ахтямов, yalta60@mail.ru

Аннотация

Введение. В настоящее время, кроме системной терапии, приняты два типа лечения гнойной инфекции костно-суставного аппарата: одно- или двухэтапное локальное воздействие на биопленку, причем оба предусматривают использование костного цемента с активным веществом, как правило, антибиотиком.

Цель работы — в условиях эксперимента оценить качественный и количественный выход из костного цемента антибиотика, внедренного в новый тип спейсера решетчатой структуры.

Материалы и методы. Использован новый тип имплантата (спейсера), имеющего решетчатую структуру, изготовленного с помощью аддитивных технологий, и образец сравнения, имитирующий традиционный армированный спейсер из костного цемента + антибиотик. Выход Ванкомицина измеряли методом спектрофотометрии на сроках до 30 дней. Для построения калибровочных кривых использовали регрессионную прямую по данным, полученным из маточных растворов.

Результаты. Получен эффективный профиль высвобождения антибиотика из костного цемента в первые дни эксперимента с последующим снижением к концу первой недели и выходом на равномерное плато. Количество зафиксированного антибиотика в растворах не превышало 1 % общей массы костного цемента и активного вещества. Из образцов, имеющих решетчатую структуру, количество выделенного антибиотика было выше, чем в образцах сравнения.

Обсуждение. Считается, что высвобождение антибиотика является поверхностным процессом и не зависит от общего объема костного цемента. Возможное увеличение объема лекарственного композиционного состава не приводит к пропорциональному увеличению количества высвобождаемого активного вещества. В данном исследовании это подтверждается тем, что даже при меньшем объеме материала в решетчатых структурах высвобождение антибиотика происходит более интенсивно по сравнению с контрольными образцами, что подчеркивает важность оптимизации геометрии и структуры материала для достижения максимальной эффективности высвобождения активных веществ.

Заключение. Решетчатая структура имплантатов количественно влияет на выделение антибиотика из костного цемента в окружающую среду.

Ключевые слова: инфекция костной ткани, костный цемент, имплантат, элюция антибиотика, аддитивные технологии

Для цитирования: Ахтямов И.Ф., Саченков О.А., Шафигулин Р.А., Галяутдинова А.Э., Харин Н.В., Беспалов И.А., Бойчук С.В. Апробация эффективности нового типа спейсеров для локальной антибиотикотерапии. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):372-379. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-372-379.

Original article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-372-379>

Testing the effectiveness of a new type of spacers for local antibiotic therapy

I.F. Akhtyamov^{1,2,3}✉, O.A. Sachenkov¹, R.A. Shafigulin^{1,2,3}, A.E. Galyautdinova^{1,2}, N.V. Kharin¹, I.A. Bespalov³, S.V. Boychuk^{1,2}

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Corresponding author: Ildar F. Akhtyamov, yalta60@mail.ru

Abstract

Introduction The established treatments for purulent infection in the bone and joint involve one- or two-stage local effect on the biofilm with use of bone cement and an active substance including an antibiotic in addition to systemic therapy.

The **objective** was to evaluate experimental qualitative and quantitative antibiotic release from bone cement introduced into a new type of lattice-structured spacer.

Material and methods A new type of lattice-structured implant/spacer manufactured using additive technologies and a comparison sample simulating a traditional reinforced spacer made of bone cement + antibiotic were used. Vancomycin release was measured by spectrophotometry for periods of 30 days. A regression line was used to plot calibration curves based on data obtained from mother solutions.

Results An effective profile of antibiotic release from bone cement was obtained in the first days of the experiment, followed by a decrease at the end of the first week and an exit to a uniform plateau. The amount of fixed antibiotic in solutions did not exceed 1 % of the total mass of bone cement and active substance. The amount of antibiotic released from the lattice-structured samples was higher than that in the comparison samples.

Discussion Antibiotic release is a superficial process and is not dependent on the total volume of bone cement. A possible increase in the volume of the medicinal composition does not lead to a proportional increase in the amount of the active substance released. The findings showed that the antibiotic release is more intense even with a smaller volume of material in the lattice structures compared to the control samples, which emphasizes the importance of optimizing the geometry and structure of the material to achieve maximum efficiency of the release of active substances.

Conclusion The lattice structure of implants quantitatively affects the release of antibiotic from bone cement into the environment.

Keywords: bone infection, bone cement, implant, antibiotic elution, additive technologies

For citation: Akhtyamov IF, Sachenkov OA, Shafigulin RA, Galyautdinova AE, Kharin NV, Bespalov IA, Boychuk SV. Testing the effectiveness of a new type of spacers for local antibiotic therapy. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):372-379. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-372-379.

ВВЕДЕНИЕ

Гнойная инфекция является одним из наиболее грозных осложнений в хирургии костно-суставной системы [1–3]. Общепринятая системная терапия эффективно сопровождается локальным воздействием на патологический очаг [4–7]. В большинстве исследований методом купирования инфекционного осложнения является двухэтапное ревизионное хирургическое вмешательство: первичная установка спейсера из костного цемента (КЦ) с активным веществом (избранным антибиотиком) с последующей имплантацией ревизионной конструкции. Это касается как суставной патологии, так и патологии длинных костей [8].

Разработано немало технологий повышения сроков и количества выхода антибиотика в окружающую среду. Известным фактом является то, что элюция активного вещества происходит лишь из поверхностного слоя спейсера (в пределах 2–3 мм). Это предопределяет возможность повышения степени элюции увеличением площади соприкосновения лечебного композитного слоя (костный цемент + антибиотик) с окружающей средой [9]. Кроме того, влияние антибиотика (АБ) на окружающие ткани распространяется не более чем на 20–25 мм. Таким образом, технологически распределение лечебного композитного слоя (ЛКС) лишь по поверхности спейсера ограничено локацией инфекционного очага и затратно с точки зрения использования и перераспределения больших объемов АБ [10]. Нельзя забывать и о прочностных характеристиках формируемого спейсера, они должны обеспечить функциональные возможности пациента и служить при необходимости основой остеосинтеза [11, 12].

Использование решетчатых структур при изготовлении базовых имплантатов могло бы увеличить площадь соприкосновения композитного слоя с окружающей средой, улучшить элюцию АБ из КЦ. Предварительный расчет прочностных характеристик позволяет минимизировать изменения конструкции имплантата, заданные изготовителем. Сочетание объемной решетчатой конструкции с ЛКС формируют так называемый метаматериал, что могло бы стать одним из вариантов решения данной научно-практической проблемы [13]. Создание объемной решетчатой конструкции, как части имплантата (спейсера), осуществляется с использованием аддитивных технологий. Это достижимо в ходе проектирования элементарных ячеек, которые заполняют объем изделия. В тематических публикациях отмечено влияние распределения элементарной ячейки на прочность конструкции [14]. Иным методом является применение топологической или структурной оптимизации. N. Kladovasilakis et al. [15] оптимизировали конструкции для тазобедренных имплантатов, благодаря чему достигли 50 %-ной пористости с сохранением прочностных требований. Имплантаты на основе решетчатых структур могут выступать в роли преформированной базы с заранее заданными параметрами, что позволит снизить или вовсе исключить необходимость кустарного изготовления армированных спейсеров.

Цель работы — в условиях эксперимента оценить качественный и количественный выход из костного цемента антибиотика, внедренного в новый тип спейсера решетчатой структуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве базы для костного цемента с антибиотиком выбран цилиндр, имеющий решетчатую структуру (рис. 1, а), копирующий фрагмент предполагаемого имплантата под номером I и образец сравнения II (рис. 1, б), то есть фрагмент штифта, на поверхность которого сплошным слоем наносят мантию из КЦ толщиной 2 мм.

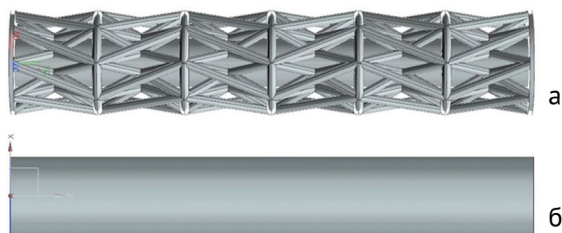


Рис. 1. Виды исследуемых образцов: а — образец решетчатого имплантата I; б — образец сравнения II

Образец I представляет собой компоновку внутреннего стержня диаметром 6 мм и слоя внешних ребер под углом в 45°, с внешним диаметром 12 мм. В качестве образца сравнения взят цилиндр с внешним диаметром 8 мм. Характеристики исследуемых образцов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительные параметры исследуемых образцов

№	Диаметр, мм	Длина, мм	Диаметр стержня, мм	Диаметр ребра, мм	Пористость, %	Объем цемента, мм ³	Площадь поверхности, мм ²
I	12	60	6	1	61,9	3702	2261
II	8	60	—	—	0	3769	2261

Исследуемые образцы

Для исследования выхода антибиотика из ЛКС методом лазерной стереолитографии с последующим дополнительным укреплением при помощи ультрафиолета изготовлено по четыре образца каждой структуры. Для производства образцов выбран фотополимерный принтер с фотополимерной смолой.

Исследование проведено на костном цементе Synucem (Франция). Для приготовления ЛКС каждого испытуемого образца использовано по 4,0 г сухого составляющего костного цемента и 0,2 г антибиотика Ванкомицин. Выбор АБ обусловлен термостабильностью, активным применением в клинической практике и научных исследованиях по данной проблеме. Порошковое составляющее КЦ смешивали с антибиотиком до гомогенного состояния, далее к смеси добавляли 2 мл мономера, замешивали до гомогенного пластичного состояния. Нанесение ЛКС на исследуемые образцы осуществляли при помощи одноразового шприца объемом 5 мл с внутренним диаметром 12 мм, который служил в качестве формы. На рис. 2 представлены исследуемые образцы.

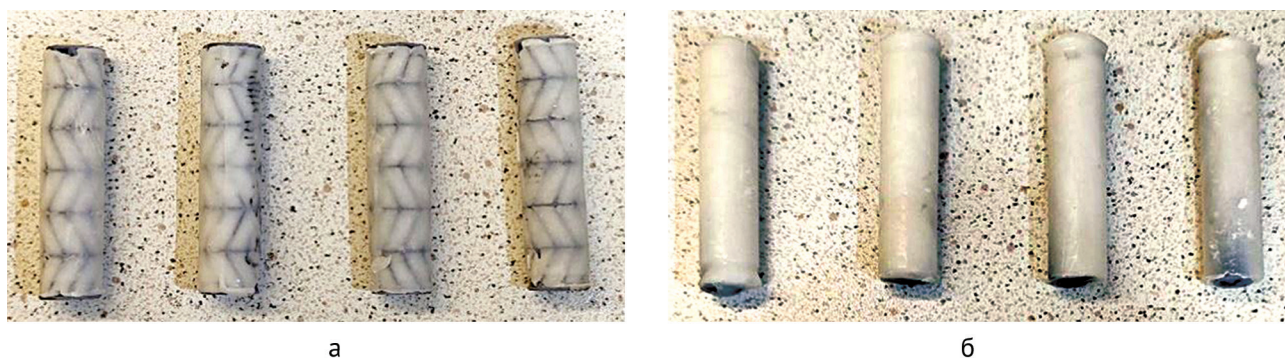


Рис. 2. Внешний вид изготовленных образцов (а — образцы I, б — образцы II)

Решетчатые структуры покрывали ЛКС так, чтобы он не выступал за торцы образца. Внешний диаметр образцов составил 12 мм. Каждый образец помещали в пробирку Falcon, заполненную 30 мл фосфатно-солевого буферного раствора Дульбекко (DPBS) без Ca^{2+} и Mg^{2+} при температуре 37 °С. Погружение образцов осуществляли для обеспечения полного контакта с DPBS.

Оценка выхода антибиотика из лекарственного композитного состава

Количественное определение антибиотика в растворах проводили с помощью спектрофотометрического метода на спектрофотометре BioMate 3S UV-Visible (США), позволяющего получить зависимости оптической плотности растворов от концентрации АБ. Измерения выполняли в диапазоне волн от 190 до 230 нм. В полученных спектрах оценивали пик измерений, соответствующий антибиотику. В качестве калибровочных эталонов использовали несколько маточных растворов АБ: Ванкомицин в концентрациях 0, 0,00005, 0,0001, 0,00025, 0,0005, 0,00075, 0,001, 0,002, 0,003, 0,004 мг/мл. Объем образца в кювете для проведения измерения был равен 1000 мкл. Ванкомицин в объеме 0,5 г растворялись в 5 мл DPBS для получения концентрации 1 мг/мл.

Таблица 2

Расчеты концентраций для построения калибровочных кривых Ванкомицина с помощью маточных растворов

Кол-во маточного раствора, мкл	Кол-во DPBS, мкл	Концентрация, мг/мл
400 из концентрации 0,01	600	0,004
300 из концентрации 0,01	700	0,003
200 из концентрации 0,01	800	0,002
500 из концентрации 0,01	4500	0,001
750 из концентрации 0,001	250	0,00075
500 из концентрации 0,001	500	0,0005
250 из концентрации 0,001	750	0,00025
200 из концентрации 0,001	1800	0,0001
500 из концентрации 0,0001	500	0,00005

Для построения калибровочных кривых использовали регрессионную прямую по данным, полученным из маточных растворов. Для оценки достоверности различий в высвобождении АБ между исследуемыми структурами применяли непараметрический критерий Манна – Уитни для сравнения двух независимых выборок и определения статистически значимых различий между ними.

Измерение кинетики элюции антибиотиков

Измерения элюции АБ осуществляли через 1, 3, 7, 15 и 29 дней соответственно. Определяли общее количество Ванкомицина в растворе в каждой точке измерения согласно расписанию. Для каждого дня концентрацию оценивали по следующей формуле:

$$C_a(d) = \frac{p(d)}{k} \cdot c(d),$$

где p — значение спектрометра во взятой пробе в заданный день, k — коэффициент регрессии, c — коэффициент, связанный с разбавлением пробы в кювете, d — длительность экспозиции в днях.

Стоит отметить, что коэффициент, связанный с разбавлением пробы в кювете, также зависел от дня измерения. Это связано с тем, что концентрация со временем возрастала. Для определения кинетики антибиотика использовали производную по времени, скорость высвобождения антибиотика определяли по формуле:

$$U(d_i) = \frac{C_a(d_i) - C_a(d_{i-1})}{d_i - d_{i-1}},$$

где d_i — длительность экспозиции i -ой съемки.

Вычисление массы выделенного антибиотика при заданной длительности экспозиции (d) осуществляли умножением соответствующей концентрации антибиотика в пробе на общий объем во флаконе V :

$$m_a(d) = C_a(d) \cdot V.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ пиков для спектров поглощения показал, что для Ванкомицина длина волны составляла 271–280 нм, что соответствует данным фармакопеи препарата.

Определен коэффициент регрессии и построена регрессионная кривая (0). Значение регрессионного коэффициента k для Ванкомицина — 405,9. Линейная зависимость для АБ показала высокий коэффициент детерминации $R^2 \geq 0,986$ (рис. 3). По показаниям концентрации в один день съемки вычисляли средние значения для обеих структур. Средние значения элюции для опытного образца I были выше, чем для образца сравнения II на всех этапах экспозиции (рис. 4). Оценивали попарную достоверность отличий средних величин.

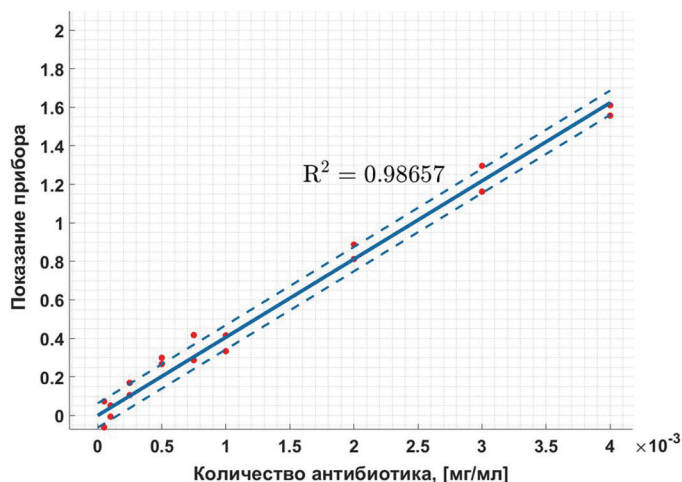


Рис. 3. Регрессионная кривая Ванкомицина: сплошная линия — регрессионная кривая, штрих-пунктирная линия — доверительный интервал, красные точки — значения спектрофотометра

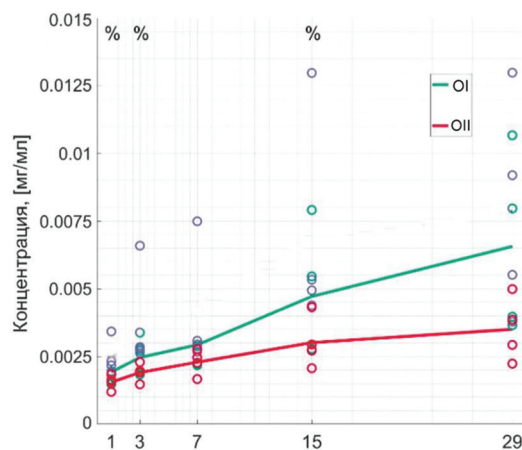


Рис. 4. Сравнительная кривая концентрации антибиотика

В средних значениях концентрации Ванкомицина значимой разницы по ходу исследования между образцами не выявлено. Контрольный образец II показывает наименьшую скорость высвобождения антибиотика, но и наименьший разброс (рис. 5). Отдельно рассчитана общая масса выделенного АБ Ванкомицина — 0,1969 мг в образце I и 0,1051 мг в образце II соответственно (рис. 6). Среднее значение высвобождения АБ в опытном образце II на 97 % лучше, чем в контрольном.

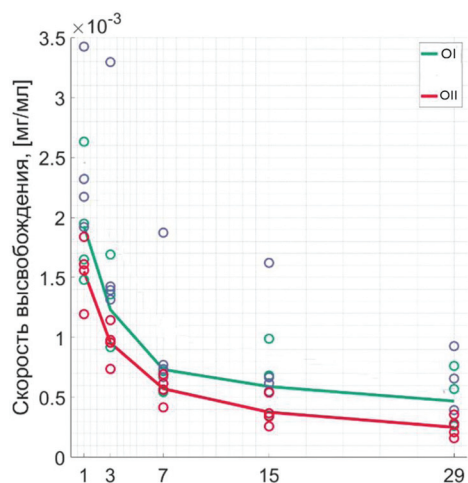


Рис. 5. Кинетика Ванкомицина

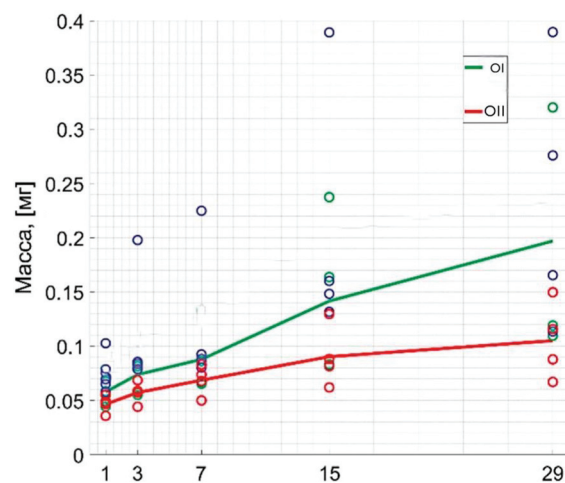


Рис. 6. Масса выделенного антибиотика

В результате многодневного эксперимента, получены изменения массы выделенного АБ в зависимости от сроков контроля (табл. 3).

Таблица 3

Выход антибиотика из ЛКС

№	Количество Ванкомицина, мкг				
	1	3	7	15	29
I	57,8 ± 15,2	73,8 ± 21,9	87,8 ± 31,6	141,5 ± 74,4	196,9 ± 101
II	46,5 ± 8,0	57,2 ± 10,0	68,6 ± 13,9	90,3 ± 28,4	105,1 ± 35,8

Для описания сравнительной характеристики образцов вводится коэффициент, — отношение свободной поверхности образца к объему заполняемого ЛКС. Данный параметр позволяет оценивать эффективность высвобождения АБ в зависимости от геометрических особенностей каждого образца. Кроме того, для количественной оценки процесса элюции рассчитано процентное отношение выделенного АБ к начально заложенному (табл. 4).

Таблица 4

Относительные характеристики образцов

№	Площадь / Объем	Ванкомицин, %
I	0,61	0,07 ± 0,05
II	0,6	0,05 ± 0,0179

В данном случае можно сказать, что введенный коэффициент, суть которого отношение свободной поверхности образца к объему КЦ, показывает зависимость от выделяемого количества АБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование проведено с целью выявления влияния решетчатой структуры на элюцию антибиотика из лекарственного композитного слоя, то есть костного цемента, импрегнированного антибиотиком.

Во всех образцах получен характерный профиль элюции АБ из КЦ, а именно значимое высвобождение в первые дни эксперимента с последующим угасанием (седьмой день) и с выходом на равномерное плато (15-ый день), что соотносится с результатами аналогичных исследований [16–20]. Количество высвобождаемого АБ оказалось не более 1 % от массы импрегнированного препарата.

Отмечена существенная разница между исследуемыми образцами в количестве выделенного Ванкомицина. Так, в образцах, имеющих решетчатую структуру, количество выделенных АБ выше, несмотря на относительно большее изначальное содержание ЛКС в образцах сравнения.

Как известно, основная часть антибиотика элюируют с поверхностного слоя костного цемента из микропор и трещин [21–25], что подтверждается нашими результатами. Большой уровень выхода Ванкомицина, вероятно, объясняется наличием ребер решетчатых структур. Деление единой структуры ЛКС на мелкие участки повышает зону контакта с омывающим раствором и увеличивает диффузию АБ по сравнению с контрольным образцом. Это явление особенно важно при локальной антибиотикотерапии, где контролируемое и продолжительное высвобождение активных веществ является ключевым фактором эффективности [26].

Считается, что высвобождение антибиотика является поверхностным процессом и не зависит от общего объема КЦ [27, 28]. Возможное увеличение объема ЛКС не приводит к пропорциональному увеличению количества высвобождаемого АБ. В данном исследовании это подтверждается тем, что даже при меньшем объеме материала в решетчатых структурах высвобождение антибиотика более интенсивно по сравнению с контрольными образцами. Это подчеркивает важность оптимизации геометрии и структуры материала для достижения максимальной эффективности высвобождения активных веществ [29, 30].

Ограничения исследования заключаются в том, что исследован лишь один, хотя и наиболее востребованный, вид антибиотика. Требуется сравнительный анализ элюции комбинаций активных веществ из ЛКС, вариантов решетки, исследования на металлических образцах, то есть большой объем последующих экспериментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что использование решётчатых структур для изготовления имплантатов-спейсеров позволяет увеличить скорость и количество элюированного АБ из ЛКС по сравнению с традиционным вариантом армирования костного цемента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках выполнения гранта Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, при финансовой поддержке Государственной программы «Приоритет-2030».

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Morcos MW, Kooner P, Marsh J, et al. The economic impact of periprosthetic infection in total knee arthroplasty. *Can J Surg.* 2021;64(2):E144-E148. doi: 10.1503/cjs.012519.
- Мурылев В.Ю., Руднев А.И., Куковенко Г.А. и др. Диагностика глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2022;28(3):123-135. doi: 10.17816/2311-2905-1797.
- Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России.* 2018;24(4):20-31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
- Афиногентова А.Г. Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса *Травматология и ортопедия России.* 2011;17(3):119-125. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-3-119-125.
- Adams K, Couch L, Cierny G, et al. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(278):244-252.
- Ермаков А.М., Ключин Н.М., Абабков Ю.В. и др. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов. *Гений ортопедии.* 2018;24(3):321-326. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326.
- Ермаков А., Ключин Н., Абабков Ю. и др. Одноэтапное ревизионное эндопротезирование при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Гений ортопедии.* 2019;25(2):172-179. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-172-179.
- Середа А.П., Богдан В.Н., Андрианова М.А., Беренштейн М. Лечение перипротезной инфекции: где и кто? *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(4):33-55. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-33-55.
- Божкова С.А., Новокшопова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2015;31(3):92-107. doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-92-107.
- Мурылев В.Ю., Парвизи Д., Руднев А.И. и др. Результаты интраоперационного применения альфа-дефензин экспресс-теста при выполнении второго этапа РЭТС. *Гений ортопедии.* 2024;30(6):811-821. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-811-821.
- Вильямс Д.Ф., Роуф Р. *Имплантаты в хирургии*: Пер. с англ. М.: Медицина; 1978:552.
- Прохоренко В.М., Павлов В.В. *Инфекционные осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава*. Новосибирск: Наука; 2010:179.
- Abdullah NN, Abdullah H, Ramlee MH. Current trend of lattice structures designed and analysis for porous hip implants: A short review. *Materials Today Proceedings.* 2023. doi: 10.1016/j.matpr.2023.09.199.
- Kharin N, Bolshakov P, Kuchumov AG. Numerical and Experimental Study of a Lattice Structure for Orthopedic Applications. *Materials (Basel).* 2023;16(2):744. doi: 10.3390/ma16020744.
- Kladovasilakis N, Tsongas K, Tzetzis D. Finite Element Analysis of Orthopedic Hip Implant with Functionally Graded Bioinspired Lattice Structures. *Biomimetics (Basel).* 2020;5(3):44. doi: 10.3390/biomimetics5030044.
- Luo S, Jiang T, Long L, et al. A dual PMMA/calcium sulfate carrier of vancomycin is more effective than PMMA-vancomycin at inhibiting *Staphylococcus aureus* growth in vitro. *FEBS Open Bio.* 2020;10(4):552-560. doi: 10.1002/2211-5463.12809.
- Wall V, Nguyen TH, Nguyen N, Tran PA. Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement. *Biomedicines.* 2021;9(1):26. doi: 10.3390/biomedicines9010026.
- Mensah LM, Love BJ. A meta-analysis of bone cement mediated antibiotic release: Overkill, but a viable approach to eradicate osteomyelitis and other infections tied to open procedures. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;123:111999. doi: 10.1016/j.msec.2021.111999.
- Paz E, Sanz-Ruiz P, Abenojar J, et al. Evaluation of Elution and Mechanical Properties of High-Dose Antibiotic-Loaded Bone Cement: Comparative "In Vitro" Study of the Influence of Vancomycin and Cefazolin. *J Arthroplasty.* 2015;30(8):1423-1429. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.040.
- Меликова Р.Э., Цискарашвили А.В., Артюхов А.А., Сокурова Н.В. In vitro исследование динамики элюции антибактериальных препаратов, импрегнированных в матрицы на основе полимерного гидрогеля. *Гений ортопедии.* 2023;29(1):64-70. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-64-70.

21. Miller R, McLaren A, Leon C, McLemore R. Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(10):2677-2683. doi: 10.1007/s11999-012-2351-2.
22. Samelis PV, Papagrigorakis E, Sameli E, et al. Current Concepts on the Application, Pharmacokinetics and Complications of Antibiotic-Loaded Cement Spacers in the Treatment of Prosthetic Joint Infections. *Cureus*. 2022;14(1):e20968. doi: 10.7759/cureus.20968.
23. Wu K, Chen YC, Hsu YM, Chang CH. Enhancing Drug Release From Antibiotic-loaded Bone Cement Using Porogens. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(3):188-195. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00469.
24. Shi M, Kretlow JD, Spicer PP, et al. Antibiotic-releasing porous polymethylmethacrylate/gelatin/antibiotic constructs for craniofacial tissue engineering. *J Control Release*. 2011;152(1):196-205. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.01.029.
25. Spicer PP, Shah SR, Henslee AM, et al. Evaluation of antibiotic releasing porous polymethylmethacrylate space maintainers in an infected composite tissue defect model. *Acta Biomater*. 2013;9(11):8832-8839. doi: 10.1016/j.actbio.2013.07.018.
26. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2019;25(4):610-621. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
27. Samelis PV, Papagrigorakis E, Sameli E, et al. Current Concepts on the Application, Pharmacokinetics and Complications of Antibiotic-Loaded Cement Spacers in the Treatment of Prosthetic Joint Infections. *Cureus*. 2022;14(1):e20968. doi: 10.7759/cureus.20968.
28. Perry NPI, Tucker NJ, Hadeed MM, et al. The Antibiotic Cement Bead Rouleaux: A Technical Trick to Maximize the Surface Area to Volume Ratio of Cement Beads to Improve the Elution of Antibiotics. *J Orthop Trauma*. 2022;36(9):369-373. doi: 10.1097/BOT.0000000000002335.
29. Куропаткин Г.В., Ахтямов И.Ф. *Костный цемент в травматологии и ортопедии*. 2-е изд. Доп. и перераб. Казань: Издательство "ТаГраф"; 2014:188.
30. Стогов М.В., Шастов А.Л., Киреева Е.А., Тушина Н.В. Высвобождение антибиотиков из материалов для замещения постостеомиелитических дефектов кости. *Гений ортопедии*. 2024;30(6):873-880 doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-873-880.

Статья поступила 31.01.2025; одобрена после рецензирования 18.02.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 31.01.2025; approved after reviewing 18.02.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Ильдар Фуатович Ахтямов — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий кафедрой, главный научный сотрудник, yalta60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>;

Оскар Александрович Саченков — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, доцент, 4works@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8554-2938>, SPIN-код: 2926-2436;

Рашид Ахтасович Шафигулин — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ассистент кафедры, врач — травматолог-ортопед, rashid221@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6146-4470>, SPIN-код: 1458-1630;

Алина Эльвировна Галяутдинова — лаборант-исследователь, wiiskas15@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-0885-5994>, SPIN-код: 1458-1630;

Никита Вячеславович Харин — научный сотрудник, nik1314@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4850-143X>, SPIN-код: 3574-8161;

Игорь Алексеевич Беспалов — лаборант-исследователь, bespalovigora@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8062-8733>, SPIN-код: 3574-8161;

Сергей Васильевич Бойчук — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий кафедрой, boichuksergei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2415-1084>, SPIN-код: 8058-6246.

Information about the authors:

Ildar F. Akhtyamov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Head of Department, Chief Researcher, yalta60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>;

Oskar A. Sachenkov — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Associate Professor, 4works@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8554-2938>, SPIN-code: 2926-2436;

Rashid A. Shafigulin — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Assistant Professor, orthopaedic surgeon, rashid221@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6146-4470>, SPIN-code: 1458-1630;

Alina E. Galyautdinova — Research Assistant, wiiskas15@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-0885-5994>, SPIN-code: 1458-1630;

Nikita V. Kharin — Research Fellow, nik1314@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4850-143X>, SPIN-code: 3574-8161;

Igor A. Bespalov — Research Assistant, bespalovigora@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8062-8733>, SPIN-code: 3574-8161;

Sergey V. Boychuk — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Head of Department, boichuksergei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2415-1084>, SPIN-code: 8058-6246.

Вклад авторов:

Ахтямов А.Ф. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Саченков О.А. — научное руководство, разработка решетчатых структур, концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Шафигулин Р.А. — идея исследования, концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Галяутдинова А.Э. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Харин Н.В. — разработка решетчатых структур, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Беспалов И.А. — разработка решетчатых структур, статистическая обработка данных.

Бойчук С.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

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.

Клиническое наблюдение

УДК 616.717.2-001.59:[616.71-089.844+616.71-001.5-089.227.84+616.71-089.223]-089.168

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-380-387>

Серия клинических наблюдений лечения пациентов с гипотрофическими псевдоартрозами и дефектами диафиза ключицы с применением свободной аутопластики трансплантатом малоберцовой кости, минификсатора Илизарова и интрамедуллярного армирования

С.Н. Колчин✉, Д.С. Моховиков, Т.А. Малкова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Сергей Николаевич Колчин, sergei.kolchin@gmail.com**Аннотация**

Введение. Гипотрофические псевдоартрозы и дефекты являются тяжелыми осложнениями переломов ключицы, в связи с чем возникают вопросы при выборе оптимального метода лечения пациентов с данной патологией.

Цель работы — оценить эффективность использования новой технологии свободной аутопластики трансплантатом из малоберцовой кости с фиксацией мини-аппаратом Илизарова в сочетании с интрамедуллярным армированием спицей при лечении пациентов с гипотрофическими псевдоартрозами и дефектами средней трети ключицы.

Материалы и методы. В исследование включены 14 пациентов (11 женщин, 3 мужчин) с атрофическими псевдоартрозами и дефектами ключицы в возрасте ($34,1 \pm 2,8$) лет: 11 пациентов с посттравматическим несращением после неудачного хирургического лечения, из них 7 пациентов после множественных операций, и 3 пациента — с врожденным псевдоартрозом. До лечения у 5 (36 %) пациентов отмечены незначительные ограничения функции плечевого сустава, у 2 (14 %) — выраженная приводящая контрактура плечевого сустава. Средний размер дефекта ключицы составил ($3,1 \pm 0,2$) см. Хирургическое лечение включало ревизию межфрагментарного диастаза, резекцию концов отломков до кровоточащей костной ткани, пластику дефекта свободным аутооттрансплантатом малоберцовой кости с последующей комбинированной фиксацией интрамедуллярной спицей и мини-аппаратом Илизарова. С целью стимуляции репарации в месте контакта фрагментов производили поддерживающую компрессию по 1 мм каждые две недели. Мини-фиксатор удаляли после рентгенологического подтверждения непрерывного сращения трансплантата с фрагментами ключицы.

Результаты. Средний срок внешней фиксации — ($159,9 \pm 11,9$) дней. Сращение достигнуто у 11 (79 %) пациентов. Во всех случаях после демонтажа аппарата объем движений в плечевом суставе сохранял дооперационные показатели. Зарегистрированные осложнения: миграция трансплантата, воспаление мягких тканей, глубокая инфекция, боль в области донорского ложа. Воспаление мягких тканей купировали антибиотиками, в случае глубокой инфекции потребовалась оперативная хирургическая санация. Отдаленные результаты наблюдения получены у 13 (93 %) пациентов. В отдаленном периоде осложнений со стороны донорского ложа не зарегистрировано.

Обсуждение. Комбинация мини-фиксатора Илизарова и интрамедуллярного армирования позволяет осуществлять компрессию на стыке отломков ключицы и аутооттрансплатата с целью стимуляции костеобразования и стабильной фиксации. Сочетание трех технических компонентов (аутопластика, мини-аппарат Илизарова, интрамедуллярное армирование) дает положительные результаты при лечении пациентов с обширными пострезекционными дефектами средней трети ключицы. После консолидации аутооттрансплантата малоберцовой кости ключица приобретает схожую к норме рентгенологическую структуру.

Заключение. В данной серии клинических наблюдений с гипотрофическими псевдоартрозами и дефектами средней трети ключицы получены положительные результаты использования новой технологии, сочетающей применение аутопластики, мини-аппарата Илизарова и интрамедуллярного армирования.

Ключевые слова: диафиз ключицы, псевдоартроз, дефект кости, свободная аутокостная пластика, мини-аппарат Илизарова, интрамедуллярная фиксация

Для цитирования: Колчин С.Н., Моховиков Д.С., Малкова Т.А. Серия клинических наблюдений лечения пациентов с гипотрофическими псевдоартрозами и дефектами диафиза ключицы с применением свободной аутопластики трансплантатом малоберцовой кости, минификсатора Илизарова и интрамедуллярного армирования. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):380-387. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-380-387.

Clinical case

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-380-387>



A series of clinical observations of the treatment of patients with atrophic nonunion and defects of the clavicle midshaft managed with free fibular autografting, the Ilizarov mini-fixator and an intramedullary wire

S.N. Kolchin✉, D.S. Mokhovikov, T.A. Malkova

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Sergey N. Kolchin, sergei.kolchin@gmail.com

Abstract

Introduction Atrophic nonunion and defects is a rare complication of clavicle fractures. Therefore questions arise when choosing the optimal method of their treatment.

Purpose We aimed to retrospectively assess the effectiveness of treating atrophic clavicle midshaft nonunion and defects with a free fibular autologous graft fixed with the Ilizarov mini-fixator in combination with an intramedullary wire.

Materials and methods A retrospective study of 14 patients (11 females, 3 males) in the mean age of 34.1 ± 2.8 years with atrophic nonunion and defects of the clavicle was carried out. Eleven patients had post-traumatic nonunion after failures of its surgical treatment including seven cases of multiple surgeries, and three cases were congenital nonunion. Pain in the clavicle area was the main complaint in 13 patients. Five had minor restrictions in the shoulder joint function, and two had a pronounced adduction contracture of the shoulder joint. Surgical treatment included debridement, resection of the ends of the fragments to the paprika sign, defect plasty with a free autologous fibular graft followed by combined fixation with an intramedullary wire and the Ilizarov mini-fixator. Supportive compression of 1 mm every two weeks was produced at the junction of the fragments in order to stimulate repair. The mini-fixator was removed after radiographic confirmation of a continuous union of the graft with the fragments.

Results and discussion The post-resection defect averaged 3.1 ± 0.2 cm. Union was achieved in 11 cases. The average period in the mini-fixator was 159.9 ± 11.9 days. In all cases, after dismantling the device, the range of motion in the shoulder joint retained preoperative parameters. The complications were one graft migration, soft-tissue inflammation and deep infection (two cases). Soft-tissue inflammation was treated with antibiotics while deep infection required prompt debridement. Long-term results were followed in 13 patients. There were no problems with the donor site in the long term. The Ilizarov mini-fixator assisted by an intramedullary wire provides stable fixation and allows compression at the junction of bone fragments with a fibular autograft to stimulate bone formation and union in clavicle midshaft nonunion and defects.

Conclusion The combination of three technical components (autologous grafting, Ilizarov mini-fixator, intramedullary wire) yields positive results in the management of large post-resection defects of the clavicle midshaft. Upon graft consolidation, the clavicle acquires a near-to-normal radiographic bone structure.

Keywords: clavicle midshaft, nonunion, bone defect, free fibular grafting, mini-Ilizarov apparatus, intramedullary fixation

For citation: Kolchin SN, Mokhovikov DS, Malkova TA. A series of clinical observations of the treatment of patients with atrophic nonunion and defects of the clavicle midshaft managed with free fibular autografting, the Ilizarov mini-fixator and an intramedullary wire. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):380-387. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-380-387.

ВВЕДЕНИЕ

Переломы ключицы часто встречаются в практике ортопеда и составляют 2–5 % от всех переломов у взрослых и до 10 % у детей [1]. В настоящее время широко используется консервативное лечение пострадавших с переломами ключицы, в частности средняя треть ключицы поражается в 80 % случаев и эффективно лечится консервативно [1–3]. Однако в 15 % случаев при консервативном лечении пациентов с переломами со смещением возникает несращение или неправильное сращение ключицы [2–5]. Поэтому при открытых переломах, выраженном укорочении, переломах со смещением и угрозой перфорации кожи требуется оперативное лечение [3–5].

В настоящее время основными хирургическими методами лечения при переломах ключицы являются наkostный остеосинтез пластиной и интрамедуллярный остеосинтез, несращение в результате которых составляет от 2,6 % до 5,9 % случаев [4–8]. Трудно оценить прямую зависимость между хирургическим вмешательством и частотой возникновения несращений. Однако очевидно, что неточную репозицию и нестабильность фиксации можно рассматривать как факторы, провоцирующие формирование псевдоартрозов.

В настоящее время наиболее популярной методикой оперативного лечения пациентов с псевдоартрозами ключицы является аутокостная пластика трансплантатом из крыла подвздошной кости в сочетании с остеосинтезом наkostной пластиной [9, 10]. Необходимость широкой диссекции и скелетирования материковых фрагментов, бесспорно, является недостатком данной методики, а возможная боль в области донорского ложа после забора массивного трансплантата оказывается весьма негативным последствием. Применение васкуляризированных трансплантатов с других анатомических областей требует прецизионной хирургической техники, большого опыта хирурга и также является травматичным для донорского ложа [14, 15].

По данным литературы, чрескостный остеосинтез имеет высокую эффективность при гипер- и гипотрофических псевдоартрозах ключицы, однако не является единым подходом и не применяется при протяженных дефектах [6, 11–14].

Неудачные исходы всегда являются вызовом для хирургов и побуждают к поиску более эффективных способов лечения, особенно в случаях, когда даже повторное оперативное вмешательство оказалось не эффективным [14]. На сегодняшний день подход к хирургическому лечению несращений и дефектов ключицы не стандартизирован, а широкое использование внешней фиксации, как при переломах, так и при псевдоартрозах ключицы побудило нас к проведению данного исследования [6, 16].

Цель работы — оценить эффективность использования новой технологии свободной аутопластики трансплантатом из малоберцовой кости с фиксацией мини-аппаратом Илизарова в сочетании с интрамедуллярным армированием спицей при лечении пациентов с гипотрофическими псевдоартрозами и дефектами средней трети ключицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 14 пациентов (11 женщин, 3 мужчин) с атрофическими псевдоартрозами и дефектами ключицы в возрасте ($34,1 \pm 2,8$) лет (табл. 1). До обращения в наше отделение все пациенты проходили оперативное лечение в других госпиталях. Посттравматические дефекты сформированы в 11 (79 %) случаях после лечения пациентов с закрытыми переломами ключицы с применением различных хирургических методик. Давность травмы варьировала от 1 до 24 лет. У трех пациентов (21 %) псевдоартрозы имели врожденный характер.

Поводом к обращению пациентов с врожденными псевдоартрозами становилось появление болевого синдрома или деформации в области ключицы в процессе роста ребенка. Семь пациентов ранее перенесли более одного вмешательства по поводу несращения. У одного пациента в анамнезе была глубокая инфекция с ремиссией более 1 года, на момент лечения активных признаков воспаления не было ни при клиническом обследовании, ни лабораторно (табл. 1, П-7). Болевой синдром разной степени интенсивности беспокоил 13 пациентов. Боли локализовались в области межфрагментарного диастаза и во многом были обусловлены постоянным раздражением мягких тканей о край проксимального костного отломка.

Предоперационная диагностика включала стандартное клиническое обследование с определением объема движений в плечевом суставе и рентгенологическое исследование в двух проекциях. Функция плечевого сустава была сохранена в полном объеме у семи пациентов. Пять пациентов имели легкое ограничение в отведении плеча (до 30° от общего объема движений), у двух пациентов отмечали выраженное ограничение функции плечевого сустава. По рентгенограммам в прямой и аксиальной проекциях осуществляли измерение размера дефекта, оценивали форму концов отломков и планировали предстоящий объем резекции замыкательных пластинок (рис. 1, а).

Таблица 1

Данные пациентов

Показатели	П-1	П-2	П-3	П-4	П-5	П-6	П-7	П-8	П-9	П-10	П-11	П-12	П-13	П-14	Среднее или %
Возраст (лет)	12	20	49	19	16	30	38	53	36	39	51	44	39	44	34,1 ± 2,8
Пол	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	М	М	Ж	Ж	76,8 % Ж
Этиология	ВП	ИП	ИП	ВП	ВП	ИП	ДТП	ДТП	ДТП	ИП	ИП	ДТП	ДТП	ИП	
Длительность заболевания (годы)	12	2	2	6	9	3	1	1	1	1	24	1	4	9	5,4 ± 1,2
Предыдущие операции	ИС	ПЛ ИС	ПЛ ИС ЧОС	ЧОС	ЧОС	ПЛ ИС	ПЛ ПЛ + КТ	ПЛ ПЛ + КТ	ЧОС	ПЛ	2 ПЛ ПЛ + КТ	ПЛ ПЛ + КТ	ИС	ИС	7 случаев с НПО
Костный дефект (см)	2	2	1,5	2	2,5	4	2,5	4,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3	5	3,1 ± 0,2
Время операции (мин.)	205	180	180	120	245	175	105	100	145	125	130	100	180	185	155,4 ± 10,0
Сращение	+	+	–	–	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+	78,6 %
Период фиксации (дни)	144	216	183	123	124	168	183	105	121	166	178	163	147	175	159,9 ± 11,9
Контрольный осмотр (годы)	1	1	1	1	1	1	0,5	1,5	1	1	1	1	5	9	Отдаленный 92,9 %
Осложнения	–	МГ	НС	ВМТ вокруг спиц	ГИ	–	ГИ	–	–	–	–	–	–	Боль в ОДЛ	35,7 %

Примечания: П — пациент; ДТП — дорожно-транспортное происшествие; ИП — изолированный перелом; ВП — врожденный псевдоартроз; ИС — интрамедуллярная спица; ПЛ — пластина; КТ — костный трансплантат; ЧОС — чрескостный остеосинтез; НПО — неэффективные повторные операции; МГ — миграция трансплантата; НС — нестабильность спицы; ВМТ — воспаление мягких тканей; ГИ — глубокая инфекция; ОДЛ — область донорского ложа.

Хирургическая методика [17] и послеоперационное лечение

В положении пациента лежа на спине, использовали передний доступ к ключице. После удаления инородных тела и хирургической обработки межфрагментарного диастаза выполняли резекцию замыкательных пластинок псевдоартроза до кровоточащей костной ткани с моделированием отломков для контакта с трансплантатом с максимальным торцевым упором. Измеряли протяженность дефекта. Рану тампонируют.

Для облегчения работы хирургической бригады забор аутооттрансплантата осуществляли с ипсилатеральной нижней конечности. Использовали боковой доступ к малоберцовой кости в средней трети, отступая проксимально не менее чем на 10 см от щели голеностопного сустава. Забор выполняли с помощью вибропилы. После гемостаза рану ушивали. Первичную фиксацию трансплантата осуществляли интрамедуллярной спицей 1,8 мм. В зависимости от анатомических особенностей материковых фрагментов (дефекты, вызванные металлическими имплантатами) спицу выводили из акромиального либо грудинного конца ключицы. Рану ушивали послойно.

В каждый фрагмент ключицы проводили по три 1,5 мм консольные спицы (рис. 1, б). Спицы проводили через обе кортикальные пластинки. Момент прохождения спицы ощущался «провалом», поэтому при прохождении второй пластинки давление на дрель ослабляли. Допустимым считали выход спицы в мягкие ткани за пределы второй кортикальной пластинки не более 1–2 мм. При этом обязательно принимали во внимание топографию сосудисто-нервного пучка. Спицы проводили под углом 90–100° друг другу в зависимости от объема мягких тканей. После спицы изгибали при помощи иглодержателя и монтировали к резьбовому стержню мини-аппарата Илизарова. Позиционирование стержня осуществляли по проекции оси ключицы и интрамедуллярной спицы. С целью достижения максимальной стабильности опоры при монтаже проксимальной опоры допустимой была фиксация спиц через шайбы с пазом к резьбовому стержню. Дистальную опору крепили к соединительной планке, чтобы обеспечить осевую компрессию (рис. 1, б).

В послеоперационном периоде пациентам выполняли перевязки и поддерживающую компрессию по 1 мм в две недели. Контрольные рентгенограммы выполняли на сроке 2, 4 мес., дальнейшую рентгенографию рекомендовали исходя из динамики сращения в сроки 5 и 6 мес. после операции. В случае появления рентгенологических признаков лизиса трансплантата в области контакта с материковыми фрагментами осуществляли одномоментную компрессию до 2–3 мм с рентгенконтролем восстановления плотного контакта отломков. ЛФК начинали с первого дня после операции с фиксацией конечности косыночной повязкой в течение минимум 3 мес. после операции (рис. 1, в).

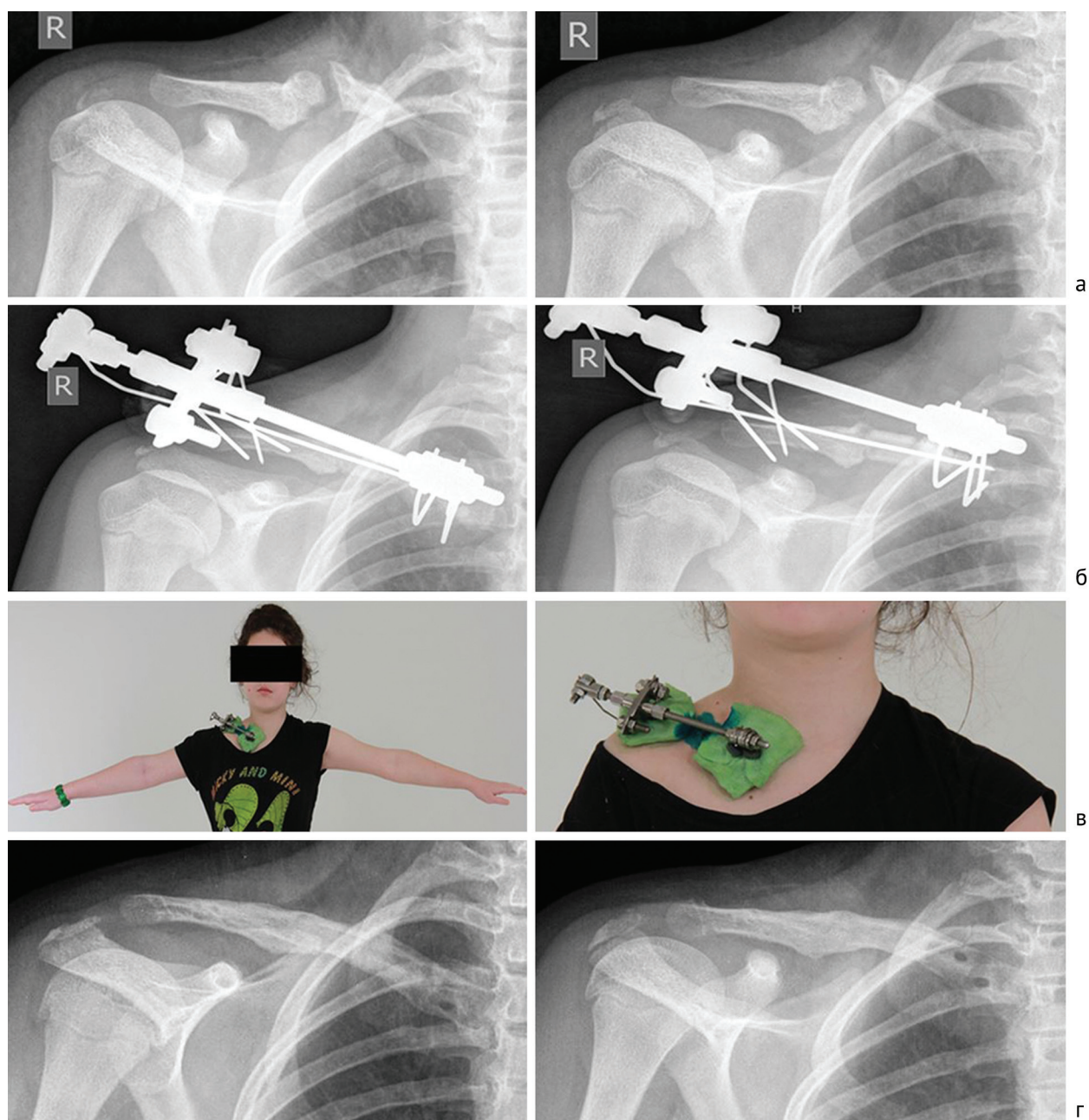


Рис. 1. Рентгенограммы и фото пациентки П-1 (табл. 1) с врожденным гипотрофическим псевдоартрозом ключицы: а — диастаз 5 мм, концы отломков неконгруэнтны, склерозированы; б — замещение дефекта и коррекция деформации с фиксацией мини-аппаратом, достигнут плотный контакт трансплантата с отломками; в — функция плечевого сустава на этапе фиксации в аппарате; г — отдаленный результат через 1 год, отмечается ремоделирование трансплантат

РЕЗУЛЬТАТЫ

Размер дефектов ключицы — $(3,1 \pm 0,2)$ см, варьировал от 1,5 до 5,0 см. Сращение достигнуто в 11 (78,6 %) случаях. Средний срок сращения составил чуть более 4 мес. (табл. 1). В случае П-3 достигнуто сращение только с проксимальным материковым фрагментом, аппарат снят в связи с нестабильностью спиц, рекомендовано выполнить повторный остеосинтез, но пациент не прибыл на контрольный осмотр.

Воспаление в области элементов фиксации наблюдали в двух случаях (П-4 и П-5). В случае П-5 это привело к глубокой инфекции с необходимостью хирургического санирования, после которого воспаление купировано в условиях достигнутого сращения. В случае П-4 аппарат снят по причине воспаления мягких тканей в области спиц, которое оказалось резистентным к консервативной терапии, был предложен повторный остеосинтез после купирования воспаления, однако в связи со сменой места жительства пациент на лечение не прибыл.

В случае П-7 в анамнезе имелись указания на хронический остеомиелит, возможно, это стало одной из причин рецидива инфекции. На сроке фиксации 3 мес. открылся свищ в проекции аутотрансплантата, рентгенологически определены признаки секвестрирования, что потребовало хирургической санации. После купирования воспалительного процесса пациент отказался от дальнейшего оперативного лечения.

Среди прочих осложнений стоит отметить миграцию трансплантата в случае П-2. Причиной послужила нестабильность интрамедуллярной спицы, возникшая в связи с наличием краевых дефектов и пролежней от ранее установленных металлоконструкций. Миграция диагностирована в раннем послеоперационном периоде в ходе выполнения компрессии. Это потребовало ревизионного вмешательства с переустановкой интрамедуллярной спицы.

Боли со стороны донорского ложа в раннем послеоперационном периоде наблюдали у пациентки П-14. Боли возникли после падения пациентки с подворачиванием стопы на седьмой день после операции. При рентгенологическом обследовании переломов в области голеностопного сустава не выявлено. Болевой синдром сохранялся преимущественно в области голеностопного сустава. В отдаленном периоде наблюдения жалоб пациентка не предъявляла, рентгенологических признаков остеоартроза голеностопного сустава не выявлено.

Во всех случаях после снятия аппарата пассивный объем движений в плечевом суставе восстанавливался до предоперационных значений, и пациентов направляли на курсы лечебной физкультуры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Псевдоартрозы и дефекты ключицы трудно считать распространенной патологией, поскольку частота несращения после переломов ключицы невысока [1–7]. Однако болевой синдром, укорочение, деформация и ограничение движений в плечевом суставе, сопровождающие дефекты и псевдоартрозы ключицы, делают оперативное лечение пациентов данной патологии обязательным. Доля успешного первичного лечения пациентов с псевдоартрозами достаточно высока при различных методиках остеосинтеза [6, 9, 10]. К сожалению, проспективные исследования для сравнения различных методик остеосинтеза в будущем маловероятны в связи с небольшим накопленным опытом лечения пациентов данной патологии. Наше исследование представляет собой ретроспективный анализ серии из 14 случаев, собранных в течение относительно длительного периода в одиннадцать лет, что, на наш взгляд, также обусловлено редкостью данной патологии. Кроме того, клинические наблюдения данной серии были исходом неудачно проведенного хирургического лечения в других учреждениях. Анализируя наш опыт, мы склонны считать, что тактика лечения псевдоартрозов и дефектов ключицы должна отталкиваться от выбора метода аутокостной пластики и фиксатора, способного сохранять стабильность на протяжении длительного периода времени, необходимого для ремоделирования трансплантата [10, 11]. При планировании ревизионной операции необходимо обязательно учитывать такие негативные факторы, как наличие политравмы в анамнезе, нестабильная фиксация, многократные оперативные вмешательства, которые могли привести к нарушению кровоснабжения концов отломков.

Интрамедуллярные стержни успешно применяют при остеосинтезе несращений ключицы. Авторы данных исследований оптимальной категорией для подобного рода вмешательства считают не оперированных ранее пациентов [10]. Однако, на наш взгляд, недостаточная ротационная стабильность является существенным недостатком этого метода фиксации. С другой стороны, интрамедуллярная фиксация ввиду сложной трехмерной анатомии ключицы технически проще, чем моделирование наkostной пластины. Это и послужило причиной использования интрамедуллярного армирования спицей в описанной нами методике.

Бесспорно, наkostная пластина обладает достаточными возможностями для фиксации костных отломков. Однако хирург может столкнуться с трудностями в позиционировании винтов при наличии дефектов кости после ранее установленных имплантов. Более того, компрессия в области стыка фрагментов возможна только в ходе выполнения остеосинтеза, в случае появления краевого лизиса в месте контакта трансплантата с материковыми фрагментами может потребоваться дополнительная костная аутопластика. При использовании «волнообразно» предмоделированных для размещения трансплантата пластин (“wave-plating”) нередко проблемы с заживлением послеоперационной раны [9]. Известное применение АО пластин в качестве внешнего фиксатора, к сожалению, не позволяет осуществлять компрессию в послеоперационном периоде [11]. Также необходимо принимать во внимание, что удаление пластины всегда потребует дополнительного оперативного вмешательства [13], а в случаях применения структурного трансплантата данное вмешательство сопряжено с риском рефрактуры. Хорошие результаты были достигнуты J. Zhang при остеосинтезе атрофических псевдоартрозов двумя пластинами [18], однако клиническая группа сравнительно мала. К сожалению, наше исследование имеет такой же недостаток.

Мини-аппарат Илизарова, разработанный для коротких трубчатых костей, способен обеспечить стабильную фиксацию, компрессию и дистракцию костных отломков [12, 19, 20, 21]. Есть мнение, что чрескостный остеосинтез является эффективным способом лечения пациентов при гипертрофических псевдоартрозах

ключицы, но не при атрофическом типе заболевания [6]. Важным преимуществом мини-аппарата Илизарова, на наш взгляд, является возможность выполнения поддерживающей компрессии в послеоперационном периоде [21]. Использование данного приема целесообразно в случае появления краевого асептического лизиса трансплантата в зонах контакта с материковыми фрагментами. Таким образом, дополнительная пластика с использованием костной стружки не требуется, для создания плотного контакта отломков достаточно выполнить компрессию в аппарате. Применение интрамедуллярной спицы позволяет осуществлять подобную манипуляцию без риска вторичного смещения трансплантата. При наличии кортикальных дефектов в ключице, сформированных предыдущими имплантатами, мы рекомендуем обратить пристальное внимание на стабильное позиционирование интрамедуллярной спицы в материковых фрагментах, чтобы избежать ее возможной миграции, которая приведет к потере контакта отломков с трансплантатом. Консольные спицы, фиксируемые к мини-аппарату, не проходят через трансплантат и не препятствуют формированию его периостального кровоснабжения. Поскольку широкое рассечение мягких тканей для введения интрамедуллярной спицы в отломки не требуется, их периостальный кровоток сохраняется и, безусловно, положительно влияет на достижение сращения [9, 10, 22]. Широкая вариативность компонентов мини-фиксатора допускает применение стержней-шурупов, как в минификсаторах АО [13]. Это делает возможным применение чрескостного остеосинтеза и у взрослых пациентов с повышенной массой тела. А применение спиц диаметром 1,5–1,8 мм позволяет использовать технологии у детей и подростков с небольшими размерами ключицы, предотвращая возможное раскалывание кости при проведении элементов фиксации. Учитывая отсутствие единого подхода к лечению пациентов с врожденными псевдоартрозами ключицы [23, 24], описанная методика, по нашему мнению, показала эффективность применения в детской практике. К прочим достоинствам мини-фиксатора Илизарова мы относим простоту его демонтажа и возможность начала лечебной физкультуры в раннем послеоперационном периоде [12].

В настоящее время использование губчатого трансплантата из гребня подвздошной кости можно считать «золотым стандартом» костной аутопластики. В случаях небольшого межфрагментарного диастаза, краевых дефектах отломков или при сочетании с остеопериостальной декортикацией его применение приводит к хорошим результатам лечения [9, 11, 20]. Однако стоит учитывать, что для закрытия сегментарного дефекта трубчатой кости требуется трансплантат с 2–3 кортикальными пластинками, что может привести к возникновению боли в области донорского ложа в связи с мобилизацией мышц крепящихся к крылу подвздошной кости. Наши наблюдения показывают, что диаметр трансплантата из малоберцовой кости близок к диаметру ключицы, и его адаптация в зоне контакта отломков не требует дополнительного времени или сложных технических приемов. К преимуществам трансплантата из малоберцовой кости следует также отнести его армирующие свойства за счет кортикального строения и наличия костномозгового канала, что облегчает проведение интрамедуллярной спицы.

Появление боли в области донорского ложа мы наблюдали только в одном из клинических случаев, что было связано с сопутствующим повреждением связок голеностопного сустава в раннем послеоперационном периоде. Проведенное консервативное лечение оказалось эффективным, и в отдаленном периоде пациент жалоб не предъявлял.

Описанная методика не требует применения высокоточного оборудования, технически воспроизводима, экономически доступна, в отличие от васкуляризированной костной пластики, и безопасна при условии соблюдения правил проведения чрескостных элементов фиксации [12, 13]. В нашем наблюдении не было нейрогенных и ангиотрофических проблем, или повреждения плевры, как и в других исследованиях с применением мини-фиксаторов при несращениях ключицы. Глубокая инфекция развилась у двух пациентов, включая одного с уже зарегистрированным ее проявлением в анамнезе. Литературные источники подтверждают, что ревизионные операции после неудачного хирургического лечения пациентов с переломами средней трети ключицы часто связаны с обнаружением бактериальной флоры, но без признаков активной инфекции, что можно рассматривать как фактор риска в формировании активного инфекционного процесса в области ауто трансплантата [25, 26].

Недостатками нашей методики стоит признать ее трехкомпонентную составляющую (аутопластика, интрамедуллярное армирование, мини-фиксатор) и риски воспаления мягких тканей, которое при отсутствии должного лечения способно привести к глубокой инфекции. Однако другие методики, обеспечивающие сращение в случаях с резекционным дефектом ключицы 1,5 см и более, требуют большего времени для достижения консолидации [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной серии пациентов с гипотрофическими псевдоартрозами и дефектами средней трети ключицы получены положительные результаты использования технологии свободной аутопластики ключицы с остеосинтезом мини-аппаратом Илизарова в сочетании с интрамедуллярным армированием. После консолидации трансплантата ключица рентгенологически приобретала структуру, близкую к нормальной. Клинически у пациентов достигнуто функциональное восстановление поврежденной верхней конечности.

Конфликт интересов. У авторов нет потенциальных конфликтов интересов в отношении данной рукописи.

Финансирование. Авторы не получали финансовой поддержки для подготовки, исследования и публикации данной рукописи.

Этическое одобрение не требуется для представления серии случаев.

Информированное согласие. В представленной работе нет информации, которая может быть использована для идентификации пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Morgan C, Bennett-Brown K, Stebbings A, et al. Clavicle fractures. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81(7):1-7. doi: 10.12968/hmed.2020.0158.
2. Burnham JM, Kim DC, Kaminen S. Midshaft Clavicle Fractures: A Critical Review. *Orthopedics*. 2016;39(5):e814-21. doi: 10.3928/01477447-20160517-06.
3. Гордиенко И.И., Сакович А.В., Цап Н.А. и др. Лечебная тактика при переломах ключицы у детей. *Гений Ортопедии*. 2021;27(1):13-16. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-13-16.
4. Naimark M, Dufka FL, Han R, et al. Plate fixation of midshaft clavicular fractures: patient-reported outcomes and hardware-related complications. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016;25(5):739-46. doi: 10.1016/j.jse.2015.09.029.
5. Eisenstein ED, Misenhimer JJ, Kotb A, et al. Management of displaced midshaft clavicle fractures in adolescent patients using intramedullary flexible nails: A case series. *J Clin Orthop Trauma*. 2018;9(Suppl 1):S97-S102. doi: 10.1016/j.jcot.2017.06.019.
6. Barlow T, Upadhyay P, Barlow D. External fixators in the treatment of midshaft clavicle non-unions: a systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(2):143-148. doi: 10.1007/s00590-013-1173-6.
7. Leroux T, Wasserstein D, Henry P, et al. Rate of and Risk Factors for Reoperations After Open Reduction and Internal Fixation of Midshaft Clavicle Fractures: A Population-Based Study in Ontario, Canada. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(13):1119-1125. doi: 10.2106/JBJS.M.00607.
8. Zlowodzki M, Zelle BA, Cole PA, et al. Treatment of acute midshaft clavicle fractures: systematic review of 2144 fractures: on behalf of the Evidence-Based Orthopaedic Trauma Working Group. *J Orthop Trauma*. 2005;19(7):504-507. doi: 10.1097/01.bot.0000172287.44278.ef.
9. Marti RK, Nolte PA, Kerkhoffs GM, et al. Operative treatment of mid-shaft clavicular non-union. *Int Orthop*. 2003;27(3):131-135. doi:10.1007/s00264-002-0424-7.
10. Wu CC, Shih CH, Chen WJ, Tai CL. Treatment of clavicular aseptic nonunion: comparison of plating and intramedullary nailing techniques. *J Trauma*. 1998;45(3):512-516. doi: 10.1097/00005373-199809000-00014.
11. Kerkhoffs GM, Kuipers MM, Marti RK, Van der Werken C. External fixation with standard AO-plates: technique, indications, and results in 31 cases. *J Orthop Trauma*. 2003;17(1):61-64. doi: 10.1097/00005131-200301000-00010.
12. Demiralp B, Atesalp AS, Sehirlioglu A, et al. Preliminary results of the use of Ilizarov fixation in clavicular non-union. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006;126(6):401-5. doi: 10.1007/s00402-006-0137-2.
13. Lodhi IA, Russell R, Sharp DJ, Shah KY. The treatment of non-union of the clavicle with the AO mini external fixator. *Surgeon*. 2007;5(6):335-338. doi: 10.1016/s1479-666x(07)80085-0.
14. Jaloux C, Bettex Q, Levadoux M, et al. Free vascularized medial femoral condyle corticoperiosteal flap with non-vascularized iliac crest graft for the treatment of recalcitrant clavicle non-union. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Jul;73(7):1232-1238. doi: 10.1016/j.bjps.2020.03.018.
15. Lenoir H, Williams T, Kerfant N, et al. Free vascularized fibular graft as a salvage procedure for large clavicular defect: a two cases report. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(7):859-863. doi: 10.1016/j.otsr.2013.06.004.
16. Özkul B, Saygılı MS, Dinçel YM, et al. Comparative Results of External Fixation, Plating, or Nonoperative Management for Diaphyseal Clavicle Fractures. *Med Princ Pract*. 2017;26(5):458-463. doi: 10.1159/000481865.
17. Колчин С.Н., Моховиков Д.С. Способ замещения дефекта ключицы. Патент РФ на изобретение № 2807898. 21.11.2023. Бюл. № 33. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=6788&DocNumber=2807898&TypeFile=html. Ссылка активна на 23.01.2025.
18. Zhang J, Yin P, Han B, et al. The treatment of the atrophic clavicular nonunion by double-plate fixation with autogenous cancellous bone graft: a prospective study. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):22. doi: 10.1186/s13018-020-02154-y.
19. Tomori Y, Nanno M, Sonoki K, Majima T. Minimally Invasive Corrective Osteotomy with the Ilizarov Mini-Fixator for Malunited Fractures of the Phalanges: Technical Note. *J Nippon Med Sch*. 2021;88(3):262-266. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-314.
20. Tomić S, Bumbasirevic M, Lesić A, Bumbasirević V. Modification of the Ilizarov external fixator for aseptic hypertrophic nonunion of the clavicle: an option for treatment. *J Orthop Trauma*. 2006;20(2):122-128. doi: 10.1097/01.bot.0000197548.84296.2f.
21. Борзунов Д.Ю., Митрофанов А.И., Колчев О.В. Лечение псевдоартрозов ключицы. *Гений ортопедии*. 2006;(2):74-77.
22. Der Tavitian J, Davison JN, Dias JJ. Clavicular fracture non-union surgical outcome and complications. *Injury*. 2002;33(2):135-143. doi: 10.1016/s0020-1383(01)00069-9.
23. Depaoli A, Zarantonello P, Gallone G, et al. Congenital Pseudarthrosis of the Clavicle in Children: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022;9(2):147. doi: 10.3390/children9020147.
24. Assouto C, Bertocelli CM, Gauci MO, et al. Congenital pseudarthrosis of the clavicle: a systematic review. *Int Orthop*. 2022;46(11):2577-2583. doi: 10.1007/s00264-022-05470-6.
25. Hemmann P, Brunner J, Histing T, Körner D. Revision surgery after failed surgical treatment of midshaft clavicle fractures is often associated with positive detection of bacteria. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(7):4133-4139. doi: 10.1007/s00402-022-04669-x.
26. Grewal S, Baltes TP, Wiegand E, Kloen P. Treatment of a Recalcitrant Non-union of the Clavicle. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2022;17(1):1-6. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1544.

Статья поступила 27.12.2024; одобрена после рецензирования 21.01.2025; принята к публикации 31.03.2025.

The article was submitted 27.12.2024; approved after reviewing 21.01.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Информация об авторах:

Сергей Николаевич Колчин — кандидат медицинских наук, врач-ортопед, sergei.kolchin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9049-5710>;
Денис Сергеевич Моховиков — кандидат медицинских наук, врач-ортопед, заведующий отделением, <https://orcid.org/0000-0001-8728-8948>;
Татьяна Алексеевна Малкова — ведущий переводчик, <https://orcid.org/0000-0002-4301-9161>.

Information about the authors:

Sergey N. Kolchin — Candidate of Medical Sciences, orthopaedic surgeon, sergei.kolchin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9049-5710>;
Denis S. Mokhovikov — Candidate of Medical Sciences, orthopaedic surgeon, Head of Department, <https://orcid.org/0000-0001-8728-8948>;
Tatiana A. Malkova — Leading Translator, <https://orcid.org/0000-0002-4301-9161>.



Smart orthopedic implants: the future of personalized joint replacement and monitoring

E. Kirolos

Faculty of Medicine and Surgery, Helwan University, Egypt

kiroloss.eskandar@gmail.com

Abstract

Introduction Smart orthopedic implants integrate advanced sensor technologies to revolutionize joint replacement and orthopedic care. These implants enable real-time monitoring of key parameters such as wear, load distribution, and infection indicators, facilitating early intervention and personalized treatment. This review **aims** to evaluate the current advancements, clinical applications, challenges, and future directions of smart orthopedic implants.

Methods A systematic literature review was conducted following PRISMA guidelines, analyzing peer-reviewed studies published between February 2015 and January 2025. Sources were retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Inclusion criteria focused on technological innovations, clinical applications, and regulatory considerations.

Results & Discussion Technological advancements in materials, sensor integration, wireless communication, and artificial intelligence have optimized implant functionality. Smart implants enhance postoperative monitoring, predict implant wear, and personalize rehabilitation. Despite their benefits, challenges such as biocompatibility, data security, battery life, and regulatory approval hinder widespread adoption. Addressing these issues through interdisciplinary research is critical for future developments.

Conclusion Smart orthopedic implants have the potential to transform musculoskeletal healthcare by enabling real-time patient monitoring and personalized treatment strategies. Continued innovation in materials, AI-driven analytics, and regulatory frameworks will be crucial for overcoming current limitations and ensuring their widespread clinical adoption.

Keywords: Smart orthopedic implants, Spinal implants, Trauma fixation, Sports medicine implants, Joint replacement, Integrated sensors, Real-time patient monitoring, Personalized healthcare

For citation: Kirolos E. Smart orthopedic implants: the future of personalized joint replacement and monitoring. *Genij Ortopedii*. 2025;31(3):388-398. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-388-398.

Обзорная статья

УДК [616.72 - 77:004.9]-08-07

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-3-388-398>

Интеллектуальные ортопедические имплантаты: будущее персонализированной замены суставов и мониторинга

Э. Кирилос

Факультет медицины и хирургии, Университет Хелуана, Египет

kiroloss.eskandar@gmail.com**Аннотация**

Введение. Интеллектуальные ортопедические имплантаты объединяют передовые сенсорные технологии, чтобы произвести революцию в замене суставов и ортопедической помощи. Эти имплантаты позволяют в режиме реального времени контролировать ключевые параметры, такие как износ, распределение нагрузки и показатели инфекции, что облегчает проведение раннего вмешательства и персонализированное лечение.

Цель — оценить текущие достижения, клиническое применение, проблемы и будущие направления интеллектуальных ортопедических имплантатов.

Методы. В соответствии с рекомендациями PRISMA проведен систематический обзор литературы, в котором проанализированы рецензируемые исследования, опубликованные в период с февраля 2015 года по январь 2025 года. Источники отобраны в PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Включены работы, описывающие технологические инновации, клиническое применение и нормативно-правовые аспекты.

Результаты и обсуждение. Технологические достижения в области материалов, интеграции датчиков, беспроводной связи и искусственного интеллекта позволили оптимизировать функциональность имплантатов. Умные имплантаты улучшают послеоперационный мониторинг, прогнозируют износ имплантатов и персонализируют реабилитацию. Несмотря на их преимущества, широкому внедрению препятствуют такие проблемы, как биосовместимость, безопасность данных, срок службы батарей и одобрение регулирующих органов. Решение этих проблем посредством междисциплинарных исследований имеет решающее значение для будущих разработок.

Заключение. Умные ортопедические имплантаты способны изменить систему лечения заболеваний опорно-двигательной системы обеспечивая мониторинг состояния пациента в реальном времени и персонализированные стратегии лечения. Постоянные инновации в области материалов, аналитика на основе искусственного интеллекта и нормативно-правовой базы будут иметь решающее значение для преодоления существующих ограничений и обеспечения их широкого клинического внедрения.

Ключевые слова: умные ортопедические имплантаты, спинальные имплантаты, фиксация травм, спортивные медицинские имплантаты, замена суставов, интегрированные датчики, мониторинг состояния пациента в реальном времени, персонализированное здравоохранение

Для цитирования: Кирилос Э. Интеллектуальные ортопедические имплантаты: будущее персонализированной замены суставов и мониторинга. *Гений ортопедии*. 2025;31(3):388-398. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-388-398.

INTRODUCTION

Smart orthopedic implants represent a significant advancement in medical technology, combining therapeutic functions with diagnostic capabilities to enhance patient care. These implants are designed to monitor various physiological parameters in real-time, providing valuable data that can inform treatment decisions and improve outcomes [1]. By integrating sensors and communication technologies, smart implants can detect changes in pressure, force, strain, displacement, proximity, and temperature within the body, offering insights that were previously unattainable through traditional methods [2].

The evolution of orthopedic implants has been marked by a transition from purely mechanical devices to sophisticated systems capable of interactive functions. Traditional implants primarily served structural roles, such as replacing or supporting damaged bones and joints [3]. However, advancements in materials science, sensor technology, and wireless communication have enabled the development of smart implants that not only fulfill structural requirements but also monitor the biological environment. For instance, modern smart implants can measure mechanical loads and stresses, providing data on how the implant interacts with the surrounding tissues during different activities [4]. This information is crucial for assessing implant performance and longevity.

Beyond joint replacement, smart orthopedic implants are being explored for applications in spine surgery, trauma fixation, and sports medicine. Personalization in joint replacement has become increasingly important as it allows for treatments tailored to individual patient needs. Smart implants facilitate this by providing continuous, patient-specific data that can guide personalized rehabilitation protocols and postoperative care [5]. For example, sensors within the implant can monitor the healing process and detect early signs of complications, such as infection or implant loosening, enabling timely interventions. This personalized approach not only enhances patient outcomes but also contributes to more efficient healthcare delivery by reducing the incidence of complications and the need for revision surgeries [6].

To ensure a comprehensive evaluation, this review follows a systematic methodology, incorporating studies from a diverse range of orthopedic specialties. By analyzing the latest technological advancements, clinical applications, and emerging challenges, this review provides a holistic overview of the role of smart orthopedic implants in modern medicine.

This review **aims** to evaluate the current advancements, clinical applications, challenges, and future directions of smart orthopedic implants.

METHODOLOGY

To conduct this comprehensive literature review on smart orthopedic implants, a systematic and structured approach was employed to ensure thorough and unbiased coverage of relevant research. The methodology adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines to enhance transparency and reproducibility. The steps of the methodology are detailed below:

Literature Search Strategy

- A comprehensive search was conducted across multiple reputable scientific databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar.
- Search queries incorporated relevant keywords and Boolean operators to ensure a wide but precise retrieval of literature. The primary search terms included:
 - "Smart orthopedic implants";
 - "Joint replacement";
 - "Integrated sensors";
 - "Real-time patient monitoring";
 - "Personalized healthcare".
- Synonyms and related terms were also included, such as "intelligent implants", "biomechanical sensors" and "orthopedic innovations".

Inclusion and Exclusion Criteria

- Inclusion criteria were applied to identify studies relevant to the scope of the review:
 - Studies published in English;
 - Peer-reviewed articles, conference papers, and systematic reviews;
 - Publications focused specifically on smart orthopedic implants and their applications in joint replacement or patient monitoring;
 - Studies discussing technological innovations, clinical applications, or challenges associated with smart implants.
- Exclusion criteria were employed to refine the selection further:
 - Articles not available in full text;
 - Non-peer-reviewed sources, editorials, and opinion pieces;
 - Publications focusing solely on traditional orthopedic implants without integrating smart technologies.

Study Selection Process

- The initial database search yielded 164 articles;
- After removing duplicate entries, 116 articles remained;
- Titles and abstracts were screened independently by two reviewers to assess relevance. A total of 84 articles were selected for full-text review;
- The full-text evaluation led to the final inclusion of 66 studies based on their alignment with the inclusion criteria and their contribution to the objectives of the review.

Data Extraction and Management

- A standardized data extraction form was developed to ensure consistency across studies. Key data points included:
 - Publication details (authors, year, journal);
 - Study type (e.g., experimental, observational, or review);
 - Focus of the study (e.g., sensor technology, clinical outcomes, biocompatibility);
 - Key findings and conclusions.
- Extracted data were systematically organized into tables to facilitate synthesis and analysis.

Quality Assessment

- The quality of included studies was assessed using established tools tailored to the study type. For example:
 - Experimental studies were evaluated using the Cochrane risk-of-bias tool;
 - Observational studies were assessed with the Newcastle-Ottawa Scale (NOS);
- Studies with significant methodological limitations were noted but retained if they provided valuable insights.

Synthesis of Findings

- A narrative synthesis approach was adopted to summarize findings across diverse studies;
- Data were categorized into key themes, including technological innovations, clinical applications, real-time monitoring, and challenges associated with smart implants;
- Visual aids, such as the PRISMA flow diagram and summary tables, were employed to enhance clarity and presentation of the findings.

A PRISMA flow diagram (Figure 1) was used to illustrate the study selection process, including the number of records identified, screened, assessed for eligibility, and included in the final review. Reasons for exclusion at each stage were clearly documented.

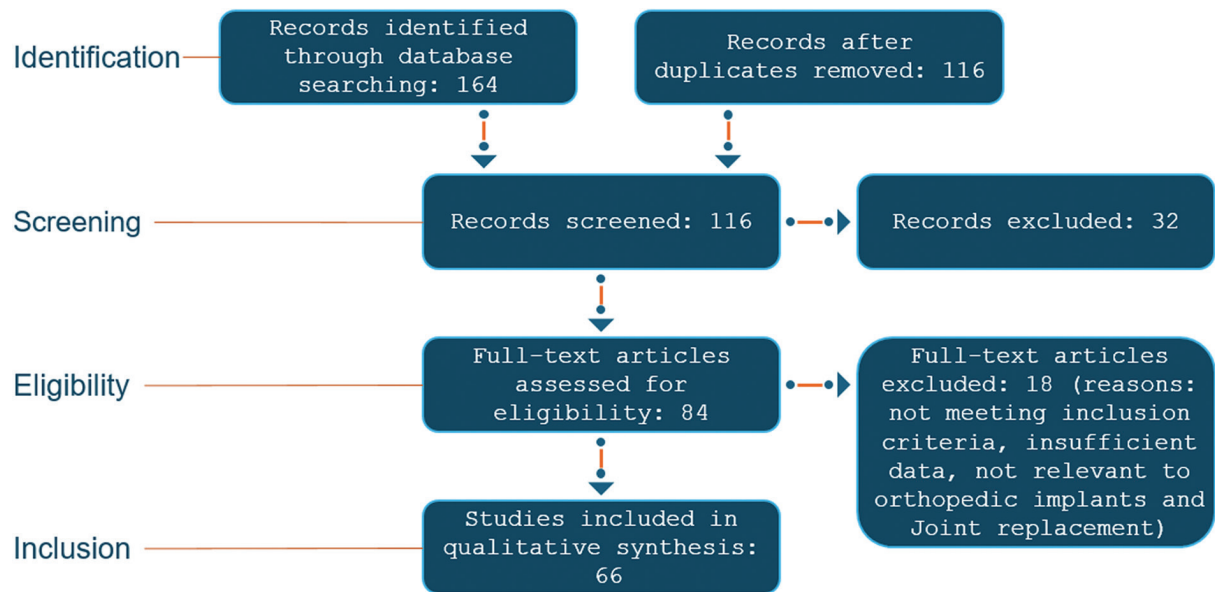


Fig. 1. Illustrates the PRISMA flow diagram

RESULTS AND DISCUSSION

Technological Innovations in Smart Implants

Smart orthopedic implants have undergone significant technological advancements, particularly in the integration of various sensor types, material selection, design considerations, and wireless communication technologies [7]. These innovations aim to enhance the functionality and efficacy of implants in monitoring patient health and improving clinical outcomes.

A variety of sensors have been incorporated into smart implants to monitor physiological and mechanical parameters. Strain gauges are commonly used to measure mechanical load and stress on the implant, providing data on pressure applied during different activities [8]. Temperature sensors monitor local temperature around the implant to detect signs of inflammation or infection. Accelerometers track patient movements and activity levels, ensuring proper usage and adherence to rehabilitation protocols. pH sensors detect changes in pH levels, indicating infection or tissue response to the implant [2]. Additional developments include biosensors capable of detecting biochemical markers that signal early complications, such as osteolysis or metallosis, further improving diagnostic precision (Table 1).

Table 1

Comparison of Smart Implant Technologies Based on Functionality, Application, and Advantages

Technology	Function	Application	Advantages
Strain Gauges	Measure stress/load	Joint replacements	Early detection of implant wear
Temperature Sensors	Detect infection	Trauma fixation	Timely intervention for inflammation
Accelerometers	Monitor movement	Spinal implants	Optimize rehabilitation adherence
Biosensors	Detect biomarkers	Various implants	Advanced infection diagnostics
5G/IoMT	Wireless communication	All smart implants	Faster, real-time data transmission

The selection of materials and design of smart implants are critical to their performance and biocompatibility. Implants are typically made from materials such as titanium, stainless steel, and various polymers designed to integrate well with bone and tissue. These materials are chosen for their strength, durability, and compatibility with the human body to minimize the risk of rejection and complications [9]. Recent advances have introduced bioactive coatings that promote osseointegration, further enhancing the longevity and stability of implants. The design must also accommodate the integration of sensors and electronic components without compromising the structural integrity of the implant. Advancements in microelectronics and nanotechnology have enabled the development of smaller, more efficient sensors and power sources, making smart implants less intrusive and more comfortable for patients [10].

Wireless communication and data transmission technologies are integral to the functionality of smart implants, enabling real-time monitoring and data collection. Smart implants are equipped with wireless communication capabilities, such as Bluetooth or Near Field Communication (NFC), allowing them to transmit

data to external devices like smartphones, tablets, or computers [11]. This facilitates remote monitoring by healthcare providers, enabling timely adjustments to treatment plans without the need for frequent in-person visits. Emerging communication technologies, such as 5G and Internet of Medical Things (IoMT), offer faster, more secure data transfer, enhancing real-time decision-making in orthopedic care. Some implants also have onboard data storage, allowing them to store information locally until it can be downloaded during a follow-up appointment. Advanced algorithms and software can analyze this data to detect patterns, predict potential issues, and provide recommendations for personalized care [12].

Real-Time Monitoring Capabilities

Smart orthopedic implants have significantly advanced real-time monitoring capabilities, offering detailed insights into implant wear, early infection detection, and the measurement of load distribution and stress. These functionalities are pivotal in enhancing patient outcomes and extending implant longevity [7].

One of the primary advantages of smart implants is their ability to monitor wear and tear in real-time. By integrating strain gauges and other sensors, these implants can detect minute deformations and stresses that occur during daily activities [1]. This continuous monitoring allows for the early identification of potential issues, such as implant loosening or material degradation, enabling timely medical interventions to prevent further complications [13]. AI-powered predictive modeling is now being employed to analyze wear trends, allowing for proactive maintenance and early intervention strategies.

Early detection of infections is another critical function of smart implants. Infections can lead to severe complications if not promptly addressed. Smart implants equipped with temperature and pH sensors can monitor the local environment around the implant site [1]. Elevations in temperature or shifts in pH levels can indicate the onset of an infection, allowing healthcare providers to initiate treatment before the condition worsens [14]. Advanced biosensors capable of detecting inflammatory cytokines and bacterial activity are now being explored, offering a more precise and earlier detection of infections.

Measuring load distribution and stress on implants is essential for assessing their performance and ensuring patient safety. Smart implants utilize embedded sensors to capture data on the forces exerted during various physical activities [15]. This information is invaluable for understanding how different movements affect the implant and surrounding tissues. For instance, in joint replacements, monitoring load distribution can inform personalized rehabilitation protocols, ensuring that patients engage in activities that promote healing without overloading the implant [16]. Real-time biomechanical feedback allows for dynamic adjustments in patient rehabilitation plans, further enhancing recovery outcomes.

The integration of these monitoring capabilities into orthopedic implants represents a significant advancement in personalized medicine [17]. By providing continuous, real-time data, smart implants enable healthcare providers to tailor treatments to individual patient needs, promptly address complications, and optimize rehabilitation strategies. This proactive approach not only enhances patient outcomes but also contributes to the longevity and success of the implants [5]. As these technologies continue to evolve, integration with cloud-based analytics and AI-driven diagnostics will further refine personalized patient care.

Data-Driven Optimization of Patient Outcomes

The integration of artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) into smart orthopedic implants has ushered in a new era of data-driven optimization in patient care. These technologies enable the analysis of real-time data, facilitating personalized treatment strategies and enhancing clinical outcomes [18].

AI and ML algorithms are adept at processing vast amounts of data generated by smart implants, identifying patterns, and predicting potential complications [19]. For instance, by analyzing sensor data on joint movement and load distribution, AI can detect anomalies indicative of implant wear or misalignment, facilitating early interventions. This predictive capability enhances patient outcomes by preventing issues before they become clinically significant [20].

Personalized rehabilitation plans are another significant benefit of AI integration. Data from smart implants inform tailored rehabilitation protocols, adjusting exercises based on real-time feedback [21]. This approach ensures that patients engage in activities that promote optimal recovery while avoiding movements that could jeopardize implant integrity. Such individualized care accelerates healing and improves overall patient satisfaction [22].

Integrating implant data with electronic health records (EHRs) creates a comprehensive patient profile, enhancing clinical decision-making. This amalgamation allows healthcare providers to monitor patient progress remotely, adjust treatment plans in real-time, and maintain detailed records of implant performance [23]. Moreover, the continuous data flow from smart implants to EHRs facilitates large-scale analyses, contributing to improved implant designs and personalized treatment strategies [24].

The integration of AI and ML into smart orthopedic implants represents a significant advancement in personalized medicine. By providing continuous, real-time data, smart implants enable healthcare providers to tailor treatments to individual patient needs, promptly address complications, and optimize rehabilitation strategies [25]. This proactive approach not only enhances patient outcomes but also contributes to the longevity and success of the implants.

Applications in Specific Orthopedic Conditions

Smart orthopedic implants represent a significant advancement in the treatment of various musculoskeletal conditions, offering real-time data and personalized therapeutic interventions. Their applications are particularly notable in knee and hip replacements, spinal implants, and the management of trauma and sports-related injuries [26].

In knee arthroplasty, the advent of smart implants has transformed postoperative care. Devices such as the Persona IQ® have been developed to function similarly to standard knee replacements but with integrated sensor technology. These sensors are embedded within the tibial stem and are capable of measuring a range of parameters, including range of motion, step count, and walking speed [27]. The collected data is wirelessly transmitted to healthcare providers, enabling continuous remote monitoring of the patient's progress. This real-time feedback allows for the timely identification of any deviations from expected recovery patterns, facilitating prompt interventions when necessary [28]. Moreover, the personalized data supports the customization of rehabilitation protocols, ensuring that exercises are tailored to the individual's specific needs and capabilities, thereby promoting optimal recovery outcomes [29].

Similarly, in hip arthroplasty, smart implants are being utilized to enhance patient outcomes. These devices integrate sensor technology to monitor various parameters, providing valuable data that can be used to tailor postoperative care and rehabilitation [1]. In spinal surgery, the application of smart implants is emerging as a promising innovation. These devices are designed to monitor parameters such as load distribution and alignment, providing real-time data that can assist surgeons in optimizing implant placement and postoperative care [17].

In the realm of trauma and sports medicine, smart implants hold significant potential for transforming patient care. In fracture management, for instance, smart implants can monitor the stability of the fixation and the progress of bone healing, allowing for timely interventions if complications arise. In sports medicine, smart implants can provide data on joint loading and movement patterns, aiding in the optimization of rehabilitation protocols and the prevention of re-injury [30, 31].

Challenges and Limitations

The advancement of smart orthopedic implants introduces several challenges and limitations that must be addressed to ensure their efficacy and safety. Key concerns include biocompatibility and long-term durability of integrated sensors, battery life and energy efficiency of the implants, and data privacy alongside cybersecurity issues [32].

Biocompatibility is a critical factor in the development of smart implants. The integration of sensors and electronic components within these devices necessitates materials that are not only functional but also compatible with human tissue. Materials such as polyethylene, titanium, and parylene have been utilized due to their favorable biocompatibility profiles [33]. However, the presence of electronic components can elicit foreign body reactions, including inflammatory responses and fibrous encapsulation, which may compromise sensor functionality over time [34]. For instance, histological changes in the tissue surrounding the implant, such as inflammation and fibrous tissue formation, can impair biosensor activity, leading to potential device failure. Additionally, concerns have been raised regarding the potential cytotoxic, genotoxic, or pyrogenic effects of implant failure, particularly in younger patients [35].

The longevity of smart implants is closely tied to their power management systems. Many devices rely on batteries to power integrated sensors and communication modules. Ensuring adequate battery life while maintaining a compact implant size presents a significant engineering challenge [36]. Microelectromechanical systems (MEMS)-based technologies have been employed to reduce the size of sensors and associated circuitry, thereby decreasing power consumption. However, operating at higher frequencies to achieve this reduction can lead to increased energy absorption by surrounding tissues, potentially causing heating and signal attenuation [37]. Exploring alternative power sources, such as energy harvesting from body movements or wireless power transmission, may offer solutions but also introduce additional complexities in design and safety considerations [38].

Data privacy and cybersecurity are paramount concerns in the deployment of smart implants. These devices collect and transmit sensitive patient data, including physiological parameters and activity levels, which must be protected from unauthorized access and breaches [39]. The increasing prevalence of cyber threats

in healthcare necessitates robust security measures to safeguard this information. Ethical considerations also arise regarding the ownership and use of the data generated by these implants. Ensuring compliance with data protection regulations and maintaining patient trust are critical for the widespread adoption of smart implant technologies [40]. Furthermore, the integration of wireless communication systems within implants introduces potential vulnerabilities that could be exploited, underscoring the need for comprehensive cybersecurity strategies in the design and implementation of these devices [41].

Addressing these challenges requires a multidisciplinary approach, combining expertise in materials science, biomedical engineering, cybersecurity, and clinical practice. Ongoing research and development efforts are focused on enhancing the biocompatibility and durability of implant materials, improving energy efficiency and exploring alternative power solutions, and implementing robust data protection mechanisms. Through these concerted efforts, the potential of smart orthopedic implants to improve patient outcomes can be fully realized [42, 43].

Regulatory and Ethical Considerations

The integration of smart implants into orthopedic practice necessitates careful navigation of regulatory frameworks and ethical considerations to ensure patient safety, data security, and informed consent [44].

Regulatory approval processes for smart implants are complex and multifaceted. In the United States, the Food and Drug Administration (FDA) oversees the evaluation and authorization of these devices. Depending on the risk classification of the implant, different regulatory pathways may be applicable [45]. For instance, devices deemed to have moderate risk may undergo the 510(k) premarket notification process, which requires demonstrating substantial equivalence to a legally marketed predicate device. This pathway is generally less burdensome than the premarket approval (PMA) process, which is reserved for higher-risk devices and necessitates more extensive clinical evidence [46]. The FDA has been working to provide clearer guidance on the regulatory requirements for smart medical devices, acknowledging the unique challenges they present [47].

Ethical implications of continuous patient monitoring via smart implants are significant. While these devices offer the potential for real-time health monitoring and early detection of complications, they also raise concerns about patient autonomy and the potential for over-surveillance [48]. Continuous data collection may lead to information overload for both patients and healthcare providers, and there is a risk that patients may feel their privacy is being infringed upon. Moreover, the psychological impact of constant health monitoring should not be underestimated, as it may induce anxiety or alter patient behavior. It is essential to balance the benefits of continuous monitoring with respect for patient autonomy and privacy [49, 50].

Addressing patient consent and data ownership is crucial in the deployment of smart implants. Patients must be fully informed about what data will be collected, how it will be used, who will have access to it, and the measures in place to protect their privacy [51]. Clear and comprehensive consent processes are essential to ensure that patients understand and agree to the data practices associated with their implants. Furthermore, issues of data ownership must be clarified; patients should have rights to access their data and control its use [52]. This includes the ability to withdraw consent and have their data deleted if they so choose. Healthcare providers and device manufacturers must navigate these issues carefully to maintain trust and comply with data protection regulations [53].

Future Directions and Research Gaps

The field of smart orthopedic implants is poised for significant advancements, driven by emerging technologies and interdisciplinary collaboration. Innovations such as self-healing materials, bioelectronics, and bioprinting are at the forefront of research, aiming to enhance implant functionality and patient outcomes [54].

Self-healing materials represent a promising avenue in orthopedic implant development. These materials have the intrinsic ability to repair damage without external intervention, potentially extending the lifespan of implants and reducing the need for revision surgeries [55]. Incorporating self-healing polymers or composites into implant design could allow for the automatic repair of microcracks or other minor damages that occur over time, maintaining the structural integrity and performance of the implant. Research in this area is ongoing, with studies exploring various self-healing mechanisms and their applicability to load-bearing orthopedic devices [56].

Bioelectronics is another emerging field with significant implications for smart implants. The integration of electronic components with biological systems enables real-time monitoring and therapeutic interventions [57]. For instance, bioelectronic implants can be designed to monitor bone healing processes and deliver electrical stimulation to promote tissue regeneration. Recent advancements have led to the development of multifunctional bone implants that combine sensing capabilities with therapeutic actuation systems, offering a comprehensive approach to patient care [58, 59].

Bioprinting, particularly three-dimensional (3D) bioprinting, holds significant potential in creating custom smart implants tailored to individual patient anatomies. This technology allows for the precise fabrication of complex structures using bioinks composed of cells and biomaterials [60]. In orthopedic applications, 3D bioprinting can be utilized to produce scaffolds that mimic the native bone architecture, facilitating better integration and promoting tissue regeneration. Moreover, bioprinting enables the customization of implants to match patient-specific defect sites, potentially improving surgical outcomes and reducing recovery times [61].

The successful development and implementation of these advanced technologies necessitate close collaboration between orthopedic surgeons, engineers, and data scientists. Surgeons provide critical clinical insights and define the functional requirements of implants, while engineers contribute expertise in materials science, biomechanics, and device design [62]. Data scientists play a pivotal role in analyzing the vast amounts of data generated by smart implants, developing algorithms to interpret sensor outputs, and creating predictive models to inform clinical decision-making [63]. This interdisciplinary approach ensures that smart implants are designed with a comprehensive understanding of both clinical needs and technological capabilities, ultimately leading to more effective and personalized patient care [64].

Despite these promising developments, several research gaps remain. Further studies are needed to optimize the properties of self-healing materials for orthopedic applications, ensuring they can withstand the mechanical demands of load-bearing implants. The long-term biocompatibility and stability of bioelectronic components within the human body require thorough investigation [65]. Additionally, while bioprinting has demonstrated potential, challenges related to the vascularization of printed tissues and the scalability of the technology must be addressed. Ongoing research and collaboration across disciplines will be essential to overcome these challenges and fully realize the potential of smart orthopedic implants [66].

CONCLUSION

In conclusion, smart orthopedic implants represent a groundbreaking innovation at the intersection of medicine, engineering, and data science, offering a transformative approach to joint replacement and musculoskeletal care. By integrating advanced sensors, wireless communication, and real-time data analytics, these implants provide unprecedented capabilities for monitoring wear, detecting complications, and optimizing treatment outcomes. The incorporation of emerging technologies, such as self-healing materials, bioelectronics, and bioprinting, alongside interdisciplinary collaboration, underscores the vast potential of smart implants to enhance orthopedic care and improve patient quality of life. Despite challenges related to biocompatibility, data security, and regulatory hurdles, the ongoing evolution of smart implant technologies highlights a promising future where personalized, data-driven, and patient-centered solutions become the cornerstone of healthcare. Embracing these innovations will not only redefine orthopedic practices but also pave the way for a new era of intelligent healthcare systems designed to deliver better outcomes and quality of life for patients worldwide.

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

Funding Not applicable.

Ethics approval and consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Availability of data and material Data sharing not applicable to this article as no data-sets were generated or analyzed during the current study.

REFERENCES

1. Abyzova E, Dogadina E, Rodriguez RD, et al. Beyond Tissue replacement: The Emerging role of smart implants in healthcare. *Mater Today Bio*. 2023;22:100784. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100784.
2. Yogev D, Goldberg T, Arami A, et al. Current state of the art and future directions for implantable sensors in medical technology: Clinical needs and engineering challenges. *APL Bioeng*. 2023;7(3):031506. doi: 10.1063/5.0152290.
3. Wu Y, Liu J, Kang L, et al. An overview of 3D printed metal implants in orthopedic applications: Present and future perspectives. *Heliyon*. 2023;9(7):e17718. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17718.
4. Hossain N, Mahmud MZA, Hossain A, et al. Advances of materials science in MEMS applications: A review. *Results Eng*. 2024;22(2):102115. doi: 10.1016/j.rineng.2024.102115.
5. Luo Y. Toward Fully Automated Personalized Orthopedic Treatments: Innovations and Interdisciplinary Gaps. *Bioengineering (Basel)*. 2024;11(8):817. doi: 10.3390/bioengineering11080817.
6. Iyengar KP, Kariya AD, Botchu R, et al. Significant capabilities of SMART sensor technology and their applications for Industry 4.0 in trauma and orthopaedics. *Sensors Int*. 2022;(3):100163. doi: 10.1016/j.sintl.2022.100163.
7. Kelmers E, Szuba A, King SW, et al. "Smart Knee Implants: An Overview of Current Technologies and Future Possibilities". *Indian J Orthop*. 2022;57(5):635-642. doi: 10.1007/s43465-022-00810-5.
8. Wang J, Chu J, Song J, Li Z. The application of implantable sensors in the musculoskeletal system: a review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1270237. doi: 10.3389/fbioe.2024.1270237.
9. Abd-Elaziem W, Darwish MA, Hamada A, Daoush WM. Titanium-Based alloys and composites for orthopedic implants Applications: A comprehensive review. *Materials & Design*. 2024;241:112850. doi: 10.1016/j.matdes.2024.112850.

10. Juanola-Feliu E, Miribel-Català PL, Páez Avilés C, et al. Design of a customized multipurpose nano-enabled implantable system for in-vivo theranostics. *Sensors (Basel)*. 2014;14(10):19275-19306. doi: 10.3390/s141019275.
11. Cao Z, Chen P, Ma Z, et al. Near-Field Communication Sensors. *Sensors (Basel)*. 2019;19(18):3947. doi: 10.3390/s19183947.
12. Serrano LP, Maita KC, Avila FR, et al. Benefits and Challenges of Remote Patient Monitoring as Perceived by Health Care Practitioners: A Systematic Review. *Perm J*. 2023;27(4):100-111. doi: 10.7812/TPP/23.022.
13. Windolf M, Varjas V, Gehweiler D, et al. Continuous Implant Load Monitoring to Assess Bone Healing Status-Evidence from Animal Testing. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):858. doi: 10.3390/medicina58070858.
14. Fulton II MR, Zubair M, Taghavi S. Laboratory Evaluation of Sepsis. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594258/>. Accessed Feb 5, 2025.
15. Gaobotse G, Mbunge E, Batani J, Muchemwa B. Non-invasive smart implants in healthcare: Redefining healthcare services delivery through sensors and emerging digital health technologies. *Sensors Int*. 2022;3:100156. doi: 10.1016/j.sintl.2022.100156.
16. Eghan-Acquah E, Babil AY, Bade D, et al. Enhancing biomechanical outcomes in proximal femoral osteotomy through optimised blade plate sizing: A neuromusculoskeletal-informed finite element analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2024;257:108480. doi: 10.1016/j.cmpb.2024.108480.
17. Ledet EH, Liddle B, Kradinova K, Harper S. Smart implants in orthopedic surgery, improving patient outcomes: a review. *Innov Entrep Health*. 2018;5:41-51. doi: 10.2147/IEH.S133518.
18. Tariq A, Gill AY, Hussain HK. Evaluating the potential of artificial intelligence in orthopedic surgery for value-based healthcare. *Int J Multidisc Sci Arts*. 2023;2(2):27-35. doi: 10.47709/ijmdsa.v2i1.2394.
19. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, et al. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1916. doi: 10.3390/pharmaceutics15071916.
20. Wang C, He T, Zhou H, et al. Artificial intelligence enhanced sensors - enabling technologies to next-generation healthcare and biomedical platform. *Bioelectron Med*. 2023;9(1):17. doi: 10.1186/s42234-023-00118-1.
21. Sumner J, Lim HW, Chong LS, et al. Artificial intelligence in physical rehabilitation: A systematic review. *Artif Intell Med*. 2023;146:102693. doi: 10.1016/j.artmed.2023.102693.
22. Chirayath A, Dhaniwala N, Kawde K. A Comprehensive Review on Managing Fracture Calcaneum by Surgical and Non-surgical Modalities. *Cureus*. 2024;16(2):e54786. doi: 10.7759/cureus.54786.
23. Adeniyi NO, Arowoogun JO, Chidi R, et al. The impact of electronic health records on patient care and outcomes: A comprehensive review. *World J Adv Res Rev*. 2024;21(2):1446-1455. doi: 10.30574/wjarr.2024.21.2.0592
24. Ghazizadeh E, Naseri Z, Deigner HP, et al. Approaches of wearable and implantable biosensor towards of developing in precision medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1390634. doi: 10.3389/fmed.2024.1390634.
25. Andriollo L, Picchi A, Iademarco G, et al. The Role of Artificial Intelligence and Emerging Technologies in Advancing Total Hip Arthroplasty. *J Pers Med*. 2025;15(1):21. doi: 10.3390/jpm15010021.
26. Akhtar MN, Haleem A, Javaid M, et al. Artificial intelligence-based orthopaedic perpetual design. *J Clin Orthop Trauma*. 2024;49:102356. doi: 10.1016/j.jcot.2024.102356.
27. Iyengar KP, Gowers BTV, Jain VK, et al. Smart sensor implant technology in total knee arthroplasty. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;22:101605. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101605.
28. Abdulmalek S, Nasir A, Jabbar WA, et al. IoT-Based Healthcare-Monitoring System towards Improving Quality of Life: A Review. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(10):1993. doi: 10.3390/healthcare10101993.
29. Li X, He Y, Wang D, Rezaei MJ. Stroke rehabilitation: from diagnosis to therapy. *Front Neurol*. 2024;15:1402729. doi: 10.3389/fneur.2024.1402729.
30. Jeyaraman M, Jayakumar T, Jeyaraman N, Nallakumarasamy A. Sensor Technology in Fracture Healing. *Indian J Orthop*. 2023;57(8):1196-1202. doi: 10.1007/s43465-023-00933-3.
31. Al-Shalawi FD, Mohamed Ariff AH, Jung DW, et al. Biomaterials as Implants in the Orthopedic Field for Regenerative Medicine: Metal versus Synthetic Polymers. *Polymers (Basel)*. 2023;15(12):2601. doi: 10.3390/polym15122601.
32. Kim SJ, Wang T, Pelletier MH, Walsh WR. 'SMART' implantable devices for spinal implants: a systematic review on current and future trends. *J Spine Surg*. 2022;8(1):117-131. doi: 10.21037/jss-21-100.
33. Teo AJT, Mishra A, Park I, et al. Polymeric Biomaterials for Medical Implants and Devices. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016;2(4):454-472. doi: 10.1021/acsbiomaterials.5b00429.
34. Capuani S, Malgir G, Chua CYX, Grattoni A. Advanced strategies to thwart foreign body response to implantable devices. *Bioeng Transl Med*. 2022;7(3):e10300. doi: 10.1002/btm2.10300.
35. Noskovicova N, Hinz B, Pakshir P. Implant Fibrosis and the Underappreciated Role of Myofibroblasts in the Foreign Body Reaction. *Cells*. 2021;10(7):1794. doi: 10.3390/cells10071794.
36. Roy S, Azad ANMW, Baidya S, et al. Powering solutions for biomedical sensors and implants inside the human body: A comprehensive review on energy harvesting units, energy storage, and wireless power transfer techniques. *IEEE Trans Power Electron*. 2022;37(10):12237-12263. doi: 10.1109/tpel.2022.3164890.
37. Nazir S, Kwon OS. Micro-electromechanical systems-based sensors and their applications. *Appl Sci Conver Technol*. 2022;31:40-45. doi: 10.5757/ASCT.2022.31.2.40.
38. Ávila BYL, Vázquez CAG, Baluja OP, et al. Energy harvesting techniques for wireless sensor networks: A systematic literature review. *Energy Strategy Reviews*. 2025;57:101617. doi: 10.1016/j.esr.2024.101617.
39. Jaime FJ, Muñoz A, Rodríguez-Gómez F, Jerez-Calero A. Strengthening Privacy and Data Security in Biomedical Microelectromechanical Systems by IoT Communication Security and Protection in Smart Healthcare. *Sensors (Basel)*. 2023;23(21):8944. doi: 10.3390/s23218944.
40. Alanazi AT. Clinicians' Perspectives on Healthcare Cybersecurity and Cyber Threats. *Cureus*. 2023;15(10):e47026. doi: 10.7759/cureus.47026.
41. Williams PA, Woodward AJ. Cybersecurity vulnerabilities in medical devices: a complex environment and multifaceted problem. *Med Devices (Auckl)*. 2015;8:305-316. doi: 10.2147/MDER.S50048.
42. Subramaniam S, Akay M, Anastasio MA, et al. Grand Challenges at the Interface of Engineering and Medicine. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2024;5:1-13. doi: 10.1109/OJEMB.2024.3351717.
43. Anyanwu EC, Osasona F, Akomolafe OO, et al. Biomedical engineering advances: A review of innovations in healthcare and patient outcomes. *Int J Sci Res Arch*. 2024;11(1):870-882. doi: 10.30574/ijrsra.2024.11.1.0139
44. Rovere G, Bosco F, Miceli A, et al. Adoption of blockchain as a step forward in orthopedic practice. *Eur J Transl Myol*. 2024;34(2):12197. doi: 10.4081/ejtm.2024.12197.
45. Jazowski SA, Winn AN. The Role of the FDA and Regulatory Approval of New Devices for Diabetes Care. *Curr Diab Rep*. 2017;17(6):40. doi: 10.1007/s11892-017-0871-6.
46. Premarket notification [510(k)]. In: Wreh E. *Medical Device Regulation*. Elsevier; 2023:57-89.
47. U.S. Food and Drug Administration. FDA proposes framework to advance credibility of AI models used for drug and biological product submissions. 2025. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-framework-advance-credibility-ai-models-used-drug-and-biological-product-submissions>. Accessed Feb 5, 2025.

48. Cohen IG, Gerke S, Kramer DB. Ethical and Legal Implications of Remote Monitoring of Medical Devices. *Milbank Q*. 2020;98(4):1257-1289. doi: 10.1111/1468-0009.12481.
49. Nijor S, Rallis G, Lad N, Gokcen E. Patient Safety Issues From Information Overload in Electronic Medical Records. *J Patient Saf*. 2022;18(6):e999-e1003. doi: 10.1097/PTS.0000000000001002.
50. Zhong L, Cao J, Xue F. The paradox of convenience: how information overload in mHealth apps leads to medical service overuse. *Front Public Health*. 2024;12:1408998. doi: 10.3389/fpubh.2024.1408998.
51. Camara C, Peris-Lopez P, Tapiador JE. Security and privacy issues in implantable medical devices: A comprehensive survey. *J Biomed Inform*. 2015;55:272-289. doi: 10.1016/j.jbi.2015.04.007.
52. Shah P, Thornton I, Kopitnik NL, Hipskind JE. Informed Consent. 2024. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430827/>. Accessed Feb 5, 2025.
53. Chiruvella V, Guddati AK. Ethical Issues in Patient Data Ownership. *Interact J Med Res*. 2021;10(2):e22269. doi: 10.2196/22269.
54. Intravaia JT, Graham T, Kim HS, et al. Smart Orthopedic Biomaterials and Implants. *Curr Opin Biomed Eng*. 2023;25:100439. doi: 10.1016/j.cobme.2022.100439.
55. Bandyopadhyay A, Mitra I, Goodman SB, et al. Improving Biocompatibility for Next Generation of Metallic Implants. *Prog Mater Sci*. 2023;133:101053. doi: 10.1016/j.pmatsci.2022.101053.
56. Kanu NJ, Gupta E, Vates UK, et al. Self-healing composites: A state-of-the-art review. *Compos A Appl Sci Manuf*. 2019;121:474-486. doi: 10.1016/j.compositesa.2019.04.012.
57. Yao G, Gan X, Lin Y. Flexible self-powered bioelectronics enables personalized health management from diagnosis to therapy. *Sci Bull (Beijing)*. 2024;69(14):2289-2306. doi: 10.1016/j.scib.2024.05.012.
58. Luo S, Zhang C, Xiong W, et al. Advances in electroactive biomaterials: Through the lens of electrical stimulation promoting bone regeneration strategy. *J Orthop Translat*. 2024;47:191-206. doi: 10.1016/j.jot.2024.06.009.
59. Boys AJ, & Keene ST. Bioelectronic interfacial matching for superior implant design. *Cell Rep Phys Sci*. 2024;5(8):101877. doi: 10.1016/j.xcrp.2024.101877.
60. Mirshafiei M, Rashedi H, Yazdian F, et al. Advancements in tissue and organ 3D bioprinting: Current techniques, applications, and future perspectives. *Materials & Design*. 2024;240:112853. doi: 10.1016/j.matdes.2024.112853.
61. Selim M, Mousa HM, Abdel-Jaber G, et al. Innovative designs of 3D scaffolds for bone tissue regeneration: Understanding principles and addressing challenges. *Eur Polym J*. 2024;215:113251. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2024.113251.
62. Kulkarni PG, Paudel N, Magar S, et al. Overcoming Challenges and Innovations in Orthopedic Prosthesis Design: An Interdisciplinary Perspective. *Biomed Mater Devices*. 2023;1-12. doi: 10.1007/s44174-023-00087-8.
63. Shajari S, Kuruvnashetti K, Komeili A, Sundararaj U. The Emergence of AI-Based Wearable Sensors for Digital Health Technology: A Review. *Sensors (Basel)*. 2023;23(23):9498. doi: 10.3390/s23239498.
64. Schrimpf C, Link E, Fisse T, et al. Mental Models of Smart Implant Technology: A Topic Modeling Approach to the Role of Initial Information and Labeling. *Health Commun*. 2025;1-13. doi: 10.1080/10410236.2024.2447548.
65. Shekhawat D, Singh A, Banerjee M, et al. Bioceramic composites for orthopaedic applications: A comprehensive review of mechanical, biological, and microstructural properties. *Ceram Int*. 2020;47(3):3013-3030. doi: 10.1016/j.ceramint.2020.09.214.
66. Yuan X, Wang Z, Che L, et al. Recent developments and challenges of 3D bioprinting technologies. *Int J Bioprinting*. 2024;10:1752. doi: 10.36922/ijb.1752.

The article was submitted 29.01.2025; approved after reviewing 04.02.2025; accepted for publication 31.03.2025.

Статья поступила 29.01.2025; одобрена после рецензирования 04.02.2025; принята к публикации 31.03.2025.

Information about the author:

Eskandar Kirolos — BSc, MBCh, and MA, kiroloss.eskandar@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0085-3284>.

Профессор Дьячков Александр Николаевич (к 75-летию со дня рождения)



27 мая 2025 года 75-летний юбилей отметил профессор, доктор медицинских наук Александр Николаевич Дьячков, главный научный сотрудник учебного отдела Центра Илизарова.

Его путь в профессии врача начался с окончания Омского медицинского института, затем был опыт работы в неотложной хирургии. В Курган молодой врач Александр Дьячков приехал в 1976 году и по конкурсу был избран на должность младшего научного сотрудника экспериментального отдела. Исследовательская работа заняла все его мысли, он трудился в слаженной команде единомышленников.

Успешные результаты исследований эффективности метода чрескостного остеосинтеза, проведенные под руководством Г.А. Илизарова, позволили Александру Дьячкову по-новому подойти к решению проблемы замещения дефектов мышц и стали основой кандидатской диссертации, которую он блестяще защитил в 1985 году. В работе впервые были оценены репаративные процессы, происходящие в мышечной ткани при замещении дефектов. Трансляция полученных экспериментальных результатов в клиническую практику позволила значительно снизить инвалидность при тяжелой

ортопедической патологии и травмах. Позже А.Н. Дьячков увлекся изучением возможности применения метода Илизарова в краниохирургии, разработанная им концепция стала основанием для подготовки докторской диссертации, успешно защищенной в 1997 году.

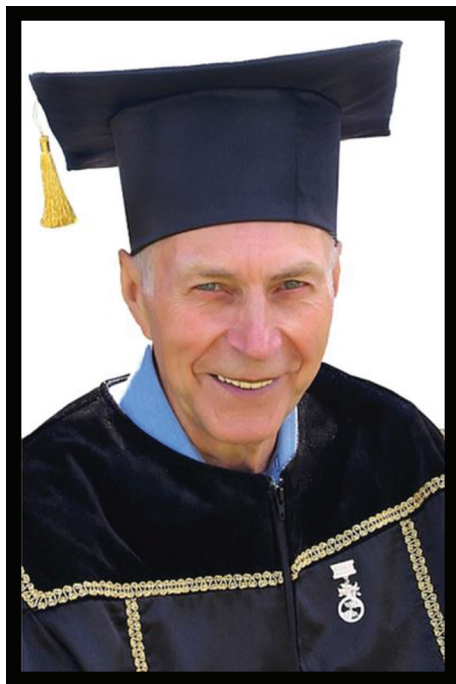
Александр Николаевич более 40 лет посвятил работе в Центре Илизарова, прошел долгий профессиональный путь. Много лет он работал Ученым секретарем Центра, внося большой вклад в разработку и выполнение планов научно-исследовательских работ. Профессор Дьячков долгие годы был Ученым секретарем нескольких диссертационных советов, организованных на базе Центра Илизарова. Неотъемлемой его помощью десяткам соискателей по подготовке к защите и оформлению научных работ. Под его непосредственным руководством защищено более 10 кандидатских и докторских диссертаций. А.Н. Дьячков является автором и соавтором более 250 печатных работ, 25 изобретений и полезных моделей. В 2010 году А.Н. Дьячков был назначен исполняющим обязанности директора Центра, а затем заместителем директора по научной работе.

За высокие показатели в научной и производственной деятельности награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Особой заслугой можно считать и создание врачебной династии, в настоящее время в Центре Илизарова трудятся сын и внук Александра Николаевича, которые также успешны в профессии и известны своими научными достижениями.

Коллектив Центра и редакция журнала «Гений ортопедии» от всего сердца поздравляют Почетного профессора Центра Илизарова Александра Николаевича Дьячкова с юбилеем и желают крепкого здоровья, семейного благополучия, душевного спокойствия и сил для реализации новых научных идей, поддержки молодых ученых и продолжения традиций, заложенных академиком Г.А. Илизаровым.

Профессор Ульрих Эдуард Владимирович (1937 – 2025)



2 июня 2025 г. скоропостижно скончался выдающийся детский хирург, один из основоположников отечественной хирургической вертебологии, основатель Санкт-Петербургской школы детских хирургов-вертебрологов, Почетный профессор Центра Илизарова, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Владимирович Ульрих. Ему было всего 87 лет. Всего, — потому что его ясный и острый ум, крепкое рукопожатие, блестящая эрудиция, нестигаемая воля, колоссальная работоспособность, беззаветная преданность любимому делу и интуиция в определении передовых трендов спинальной хирургии не зависели от возраста.

Начало профессионального пути Эдуарда Владимировича состояло из череды испытаний. Детство пришлось на время блокады Ленинграда и эвакуации, отец был репрессирован в сталинские годы и реабилитирован только в 2011 г., к слову, на это Эдуард Владимирович потратил 12 лет. Выбор профессии предопределили военные годы и наблюдение за эвакуогоспиталями, однако даже после успешной сдачи вступительных экзаменов у комиссии возникли вопросы к сыну репрессированного с немецкой фамилией.

После окончания ЛПМИ в 1961 г. он два года работал хирургом в районной больнице Архангельской области вместе с опытными

ми операционными сестрами, прошедшими Великую Отечественную Войну, и на практике знал «отличие кружки Эсмарха от маски Эсмарха». Позже он вспоминал это время как период профессионального счастья. Вернувшись в Ленинград в 1963 г., Эдуард Владимирович навсегда связал свою жизнь с кафедрой детской хирургии ЛПМИ, пройдя путь от аспиранта и ассистента до заведующего кафедрой.

В 1967 г. под руководством известного детского хирурга члена-корреспондента академии медицинских наук Г.А. Баирова Эдуард Владимирович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение посттравматических деформаций костей верхних конечностей у детей». В период, когда детская хирургия требовала универсальности, он занимался экстренной и плановой торакальной и абдоминальной хирургией, вопросами детской анестезиологии и колопроктологии. В 70-ые годы Эдуард Владимирович начал заниматься абсолютно неизвестной в то время темой, — врожденными деформациями позвоночника, и в 1985 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение пороков развития позвоночника у детей». В условиях отсутствия компьютеров он систематизировал данные более чем о 500 пациентах и создал классификацию врожденных аномалий позвоночника и позвоночного канала. В то время, когда специальный спинальный инструментарий в нашей стране был недоступен, Эдуард Владимирович по своим чертежам создал первые авторские металлоконструкции для коррекции деформаций позвоночника у детей раннего возраста, разработал уникальные операции при полупозвонках, нарушениях сегментации позвонков, синдромах торакальной недостаточности и расщеплении спинного мозга, основное внимание уделяя поиску методов коррекции пороков. В этот же период инициировались исследования по сочетанной экстравертебральной патологии, методам контрастирования позвоночного канала и анестезиологической защиты спинного мозга. Все это происходило в те годы, когда специалисты только внедряли КТ и МРТ в лечебную практику, и большинство хирургических решений принимали только на основании рентгеноспондилографии.

Профессор Э.В. Ульрих опередил время, организовав в середине 90-х годов первый в России учебный курс по детской вертебологии (о создании этой специальности тогда только начали говорить) и выдвинув идею создания в Санкт-Петербурге специализированной службы экстренной вертебологии. Он не нашел тогда поддержки в администрации города, но спустя почти 10 лет эта идея все-таки была реализована директором детского ортопедического института им. Г.И. Турнера А.Г. Баиндурашвили уже в рамках регионального центра повреждений позвоночника у детей.

Заслуги профессора Э.В. Ульриха признали ведущие мировые специалисты. В 1999 г. Э.В. Ульрих совместно с профессором J. Dubousset (Франция), с которым они долгие годы дружили, организовали в Санкт-Петербурге конгресс GICD (группы Котреля – Дюбюссе), в котором приняли участие более 100 вертебрологов из Европы, Азии и Африки. В начале 2000-х гг. под его руководством была подготовлена комплексная программа, объединившая научных работников, врачей и педагогов медицин-

ских вузов и фактически определившая создание школы детских вертебрологов Санкт-Петербурга, из которой вышли многие специалисты, ныне возглавляющие ведущие медицинские центры, институты и клиники нашей страны.

Активная жизненная позиция Эдуарда Владимировича нашла свое отражение в продвижении знаний и в обучении молодежи. В 2004 г. он стал первым лауреатом премии «За заслуги в области детской хирургии им. С.Д. Терновского». В это же время он вошел в состав созданного научно-практического журнала «Хирургия позвоночника», в первом же номере публикуя совместно с Р. Винтером и Дж. Лонштейном статью, посвященную классификации аномалий позвонков. Э.В. Ульрих был членом редколлегии нескольких хирургических и травматолого-ортопедических журналов, автором семи монографий, многочисленных патентов, руководителем и научным консультантом трех докторских и 19 кандидатских диссертаций.

С возрастом, постепенно ограничивая для себя практическую работу, Эдуард Владимирович остался человеком, к которому каждый, независимо от возраста и опыта, мог обратиться за помощью. Любой, кому посчастливилось с ним общаться, запомнил ту искреннюю радость, которую профессор Ульрих испытывал, говоря об идеях и успехах коллег и учеников. Его присутствие в операционной, спокойный голос и практический совет заставляли работать уверенней, позволяя ставить казавшиеся недостижимыми цели и успешно выходить из самых нестандартных ситуаций.

Эдуард Владимирович Ульрих ушел в возрасте 87 лет, но остался в нашей памяти мудрым Учителем, Коллегой, Ученым и Человеком с большой буквы. Спасибо Вам, Эдуард Владимирович, за то, что все эти годы мы имели счастье быть рядом с Вами ...

*Ученики и коллеги профессора Э.В. Ульриха,
редакционная коллегия журнала «Гений ортопедии»*

Главный редактор А.В. Бурцев

Компьютерная верстка М.А. Беляева

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-68207 от 30 декабря 2016 года

Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны

Подписано в печать 17.06.2025. Дата выхода 26.06.2025

Формат 60 × 84 1/8. Усл. печ. л. 16,04

Тираж 75 экз. Заказ № 15516. Свободная цена

Адрес издателя, редакции журнала «Гений ортопедии»

640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

<http://ilizarov-journal.com>

Отпечатано в Типографии «Эталон». 198097, г. Санкт-Петербург, ул. Трефолева, 2 литера БН, помещение 3-Н, офис 1

ilizarov-journal.com