

## ЛОКАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ЭНДОПРОТЕЗА СУСТАВА

Тимур Азатович Кильметов<sup>1\*</sup>, Ильдар Фуатович Ахтямов<sup>1</sup>,  
Ильдар Шавкатович Гильмутдинов<sup>2</sup>, Эльмира Биктемировна Гатина<sup>1</sup>,  
Иван Константинович Ерёмин<sup>1</sup>, Эльчин Исмаил-Оглы Алиев<sup>1</sup>, Халид Габиб-Оглы Исмаилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница, г. Казань

### Реферат

Цель исследования — анализ вариантов лечения пациентов с глубокой парапротезной инфекцией крупных суставов по данным литературы. Эндопротезирование суставов прочно заняло своё место в ряду ортопедических вмешательств при лечении заболеваний опорно-двигательной системы. С ростом количества операций не уменьшается число осложнений, развивающихся на различных этапах лечения. Особую сложность в лечении вызывают глубокие инфекции в области эндопротеза (парапротезная инфекция), поскольку лишь у 20% пациентов, главным образом при ранних формах осложнения, удаётся сохранить имплантат. Частота развития инфекционных осложнений на стационарном этапе в специализированных центрах эндопротезирования не превышает 1% при первичных операциях, однако их число, как правило, кратно возрастает через несколько лет после вмешательства. Наиболее распространённым вариантом лечения парапротезной инфекции служит этапное ревизионное эндопротезирование. Проведён сравнительный анализ эффективности одно- и двухэтапного вариантов лечения. В основе последнего лежит использование спейсеров из костного цемента, импрегнированного антибиотиками. По результатам проведённого анализа можно сказать, что применение костного цемента с антибиотиками — эффективный метод лечения пациентов с глубокой инфекцией области эндопротеза. Двухэтапный метод лечения с промежуточной установкой спейсера является предпочтительным при лечении инфекционных осложнений артропластики. Совершенствование метода заключается в оптимизации выбора антибиотика как наполнителя, разработке новых форм и структуры спейсера, а также в сочетании локальной и общей антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** инфекция, ревизионное эндопротезирование, локальная антибактериальная терапия, костный цемент, спейсер.

**LOCAL ANTIBIOTIC THERAPY IN INFECTION OF ARTEFICIAL JOINTS** T.A. Kilmotov<sup>1</sup>, I.F. Akhtyamov<sup>1</sup>, I.Sh. Gilmutdinov<sup>2</sup>, E.B. Gatina<sup>1</sup>, I.K. Eremin<sup>1</sup>, E.I. Aliev<sup>1</sup>, Kh.G. Ismailov<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia. The aim of the study is to analyze possible options for treating patients with deep paraprothetical infection of major joints performing a literature review. Arthroplasty has occupied its specific place in a range of surgical operations used in treating patients with joint diseases. The rate of possible complications developing on different stages of treatment does not decrease while the number of operations increase. The most difficulties are associated with deep paraprothetical infection, because in this case it is only possible to save the implant in 20% of patients mainly with early infections. The rate for infective complications in specialized orthopedic centers while ward treatment does not exceed 1% in case of primary arthroplasty, but significantly increases several years after the surgery. The most used treatment for paraprothetical infection is serial revision arthroplasty. The comparative analysis of single-staged and two-staged treatment was performed. The second one is based on using antibiotic-loaded bone cement spacers. The analysis reveals that using antibiotic-loaded bone cement spacers is an effective method of treatment for deep paraprothetical infection. Two-staged treatment method with temporary spacer implantation is preferable in treating infective complications of arthroplasty. Further progress of this method may be associated with optimizing the choice of antibiotic filling, developing new spacer structures and forms, and in combining local and general antibiotic administration.

**Keywords:** infection, revision arthroplasty, local antibiotics, bone cement, spacer.

Эндопротезирование суставов прочно заняло своё место в ряду ортопедических вмешательств для лечения опорно-двигательной системы. К сожалению, с ростом количества вмешательств не уменьшается число осложнений, развивающихся на этапах лечения [35, 38]. Частота фатальных или устранимых проблем после первичного эндопротезирования суставов составляет от 1,5 до 10% [32]. Среди них следует отметить вывих эндопротеза [2, 9, 13], парапротезные переломы, а также общехирургические осложнения, такие как тромбоз глубоких вен нижней конечности, жировая эмболия, некроз краёв раны, послеоперационные кровотечения [8, 11, 12, 15, 22].

Особенность эндопротезирования — использование массивных имплантатов (металлических

компонентов, керамических головок, полиэтиленовых вкладышей, метилметакрилата), а также шовного материала, обуславливающих неизбежную реакцию отторжения, какими бы инертными в биологическом отношении они не были [19, 25]. Специфичной проблемой при артропластике становится преждевременное изнашивание компонентов эндопротеза и, как следствие, развитие остеолита [14, 20, 21].

Однако каждая из названных проблем артропластики не идёт ни в какое сравнение с возможным развитием глубоких инфекций в области эндопротезов (парапротезной инфекции), поскольку лишь у 20% таких пациентов (главным образом при ранних формах осложнения), удаётся сохранить имплантат. Предрасполагающие факторы парапротезной инфекции — ревматические заболевания, эндокринные и иммунные

Адрес для переписки: t.kilmotov@gmail.com

нарушения [6, 24]. Частота развития инфекционных осложнений на стационарном этапе в специализированных центрах эндопротезирования не превышает 1% при первичных операциях [23], однако их число, как правило, кратно возрастает через несколько лет после вмешательства. Следует отметить, что в тех лечебных учреждениях, где замену суставов выполняют редко и хирурги недостаточно владеют техникой вмешательства, частота нагноений значительно выше.

Развитие парапротезной инфекции многократно удлиняет сроки стационарного и общего лечения, требует проведения сложной, дорогостоящей системы мероприятий по купированию патологического процесса и сохранению, а чаще всего замене эндопротеза. Профилактике местного нагноения всегда уделяют первостепенное внимание [1, 5, 7, 18]. В этой связи предоперационное введение разовой дозы антибиотика — явление необходимое и обязательное [4].

Цель исследования — анализ вариантов лечения пациентов с глубокой парапротезной инфекцией крупных суставов по данным литературы.

#### **Этиология и патогенез глубоких инфекций области эндопротеза**

Частота гнойных осложнений артропластики у отечественных хирургов 25–30 лет назад составляла 6–7% (нередко превышала 10%), что, возможно, было связано с началом освоения метода. В свою очередь в зарубежных публикациях фигурировали цифры от 2 до 4%. К концу 90-х годов прошлого века показатели сравнялись и на сегодня составляют 0,3–2% [31].

Основными причинами развития ранних инфекционных осложнений после эндопротезирования считают следующие:

- продолжительность операции более 2,5 ч;
- технические трудности;
- дополнительное использование биологических или синтетических материалов;
- операционная кровопотеря, превышающая 1000 мл;
- повторность вмешательства;
- наличие у пациентов очагов хронической инфекции.

Инфицированию способствует такая особенность эндопротезирования, как наличие большой раневой поверхности на кости, которая обладает меньшими защитными возможностями по сравнению с остальными тканями организма и, в свою очередь, становится источником кровотечения [4]. Следует отметить, что при несовершенстве гемостаза и неадекватном дренировании послеоперационной раны формируются гематомы, являющиеся отягощающим фактором при развитии инфекционного процесса. В последние годы возникла тенденция к отказу от дренирования ран после вмешательства на тазобедренном суставе, что обосновывают снижением риска внедрения бактериальной флоры в область хирургического вмешательства и минимизацией кровопотери. Убедительных данных за подобный подход

послеоперационного ведения пациентов нет [2].

Основа патологического процесса — присутствие микроорганизмов и наличие необходимой для них питательной среды (крови, экссудата и тканевого детрита). Для развития нагноения в неповрежденной подкожной клетчатке здорового человека необходимо наличие порядка 2–8 млн микробных тел. Повреждение жировой клетчатки, как и наличие в ней инородных тел, снижает критический уровень в 10 000 раз. Как правило, возбудителями ранних инфекционных осложнений после эндопротезирования суставов становятся монокультуры и ассоциации условно-патогенных грамположительных микроорганизмов (45–50% случаев), ассоциации или монокультуры грамотрицательных микробов (порядка 20%). Значительно реже причиной развития осложнения являются неклостридиальные анаэробы (4–5%), вместе с тем отмечают до 10% случаев, когда рост микроорганизмов отсутствует [30].

Наиболее распространенной можно считать классификацию глубокой инфекции после полной артропластики, в частности тазобедренного сустава, по М.В. Coventry и R.H. Fitzgerald, основным критерием которой служит время манифестации инфекционного процесса (временной интервал между операцией и первым проявлением осложнения). На основании данного критерия авторы предложили три основных клинических типа глубокой инфекции [41]. В 1996 г. D.T. Tsukayama и соавт. дополнили эту классификацию четвертым типом, определяемым как положительная интраоперационная культура (табл. 1). Под данным типом парапротезной инфекции подразумевают бессимптомную бактериальную колонизацию поверхности имплантата, которая проявляется в виде положительных интраоперационных посевов двух и более образцов с изоляцией одного и того же патогенного организма.

*Таблица 1*

**Типы глубокой инфекции после полной артропластики**

Тип инфекции	Время манифестации
I. Острая послеоперационная	В течение 1-го месяца
II. Поздняя хроническая	От 1 мес до 1 года
III. Острая гематогенная	Через 1 год и более
IV. Положительная интраоперационная культура	Положительные посевы двух-пяти интраоперационных образцов

В зависимости от типа инфекции авторами была рекомендована определенная лечебная тактика. Так, при I типе считают обоснованной ревизию с некрэктомией, заменой полиэтиленового вкладыша и сохранением остальных компонентов эндопротеза. При II типе в ходе ревизии с обязательной некрэктомией необходимо удаление имплантата, а у пациентов с инфекцией III типа возможна попытка его сохранения. При диагностировании положительной интраоперационной культуры лечение может быть консервативным —

супрессивная парентеральная антибиотикотерапия в течение 6 нед.

Рассматриваемое осложнение представляет собой частный случай имплантат-ассоциированной инфекции и вне зависимости от путей проникновения возбудителя, времени развития и выраженности клинических проявлений является специфическим для эндопротезирования. При этом ведущую роль в развитии инфекционного процесса отводят микроорганизмам, их способности колонизировать биогенные и абиогенные поверхности [7].

Микроорганизмы могут существовать в нескольких фенотипических состояниях: адгезированное состояние — биоплёночная форма бактерий (биофильм), свободно живущие — планктонная форма (в растворе во взвешенном состоянии), латентное состояние — спора. Основу патогенности микроорганизмов, вызывающих паропротезные инфекции, составляет их способность формировать на поверхностях имплантатов особые биоплёнки (биофильмы). Понимание этого факта чрезвычайно важно для определения рациональной лечебной тактики [47].

Бактериальная колонизация имплантата может осуществляться через два альтернативных механизма.

Первый — путём прямого неспецифического взаимодействия между бактерией и не покрытой белками искусственной поверхностью «хозяина», за счёт электростатического поля, поверхностного натяжения, сил Ван-дер-Ваальса, гидрофобности и водородных связей. Было показано, что существует избирательная адгезия микробов к имплантату в зависимости от материала, из которого он выполнен. Адгезия штаммов *St. epidermidis* лучше происходит к полимерным частям эндопротеза, а штаммов *St. aureus* — к металлическим [10].

При втором механизме материал, из которого выполнен имплантат, покрывается белками «хозяина», которые действуют в качестве рецепторов и лигандов, связывающих вместе чужеродное тело и микроорганизм. Следует отметить, что все имплантаты испытывают так называемые физиологические изменения, в результате которых происходит практически моментальное покрытие имплантата плазменными белками, главным образом альбумином [11, 17].

Однажды устойчиво присоединившись, бактерии начинают образовывать экзополисахаридный окружающий матрикс, известный как внеклеточное полимерное вещество, — это предохранительный матрикс, или «слизь». Мелкие колонии бактерий затем образуют первоначальную биоплёнку [7]. Состав матричной слизи варьирует в соответствии с тем, какие именно микроорганизмы в нём присутствуют, но в основном в него входят полисахариды, белки, гликолипиды и бактериальная дезоксирибонуклеиновая кислота. Разнообразные протеины и ферменты способствуют более прочному прилипанию биоплёнок к раневому ложу [1]. Полностью сформированные (зрелые) биоплёнки постоянно теряют планктонные бакте-

рии, микроколонии и фрагменты, которые могут рассеиваться и прилипать к другим частям раневого ложа или поверхностям других ран, образуя новые колонии биоплёнок.

#### Антибиотики в костном цементе

Основополагающим направлением борьбы с инфекцией опорно-двигательной системы в наши дни служит антибиотикотерапия. Одно из её направлений — локальная доставка препарата непосредственно в очаг инфекции, для чего используют интраоперационное пломбирование, чрескожные инъекции, ионофорез и др. Высокая концентрация антибиотика в области поражения эффективно воздействует на патогенную микрофлору без вредного влияния на весь организм пациента и риска развития побочных проявлений при системном введении (нефро-, ототоксичность и т.п.) [3].

Проблема заключается в том, что повышенная концентрация антибиотика в области поражения весьма кратковременна, а вторичное введение в ряде случаев затруднено или невозможно. В ортопедии её удалось решить путём добавления антибиотиков в костный цемент.

Полимер, имеющий в своей основе метилметакрилат, используют более 50 лет в процессе одного из вариантов фиксации элементов искусственного сустава. Доказано, что костный цемент после полной полимеризации имеет свойство постепенно высвобождать со своей поверхности антибиотики, ранее введённые в его состав. С его помощью была реализована идея создания депо препарата, воздействующего на микрофлору в конкретном локальном участке организма [16]. Антибиотики в цементе — это фабричная или «кустарная» гомогенная смесь препарата и костного цемента. Локальное применение антибиотика в цементе для лечения глубоких инфекций области хирургического вмешательства считают эффективным и широко используют в ортопедии [30].

Возможно применение антибиотика в цементе с целью профилактики. В таком случае количество антибиотика составляет 0,9–1,0 г на 40 г костного цемента (стандартная доза). При этом следует отметить, что наличие в костном цементе антибиотика может оказывать отрицательное воздействие на механические свойства, особенно важные при фиксации имплантата.

Основная область применения антибиотика в цементе с профилактической целью — первичное и ревизионное эндопротезирование крупных суставов [42, 48, 51]. Суть метода заключается в том, что после удаления всех компонентов эндопротеза, санации костных структур и параартикулярных тканей устанавливают временный лечебный эндопротез (спейсер) [52, 53]. После купирования инфекционного процесса спейсер заменяют на постоянный ревизионный протез.

Подобный вид вмешательства называют двухэтапным ревизионным эндопротезированием. При этом не следует забывать, что сами ревизионные вмешательства (выполненные по другим при-

чинам, не связанным с наличием парапротезной инфекции) увеличивают риск гнойных осложнений в 2–5 раз [26, 29, 46].

Известны различные типы спейсеров: изготовленные заранее в фабричных условиях или преформированные и выполненные интраоперационно из костного цемента с добавлением антибиотиков методом литья в формах или лепки в стадии полимеризации (по Hoffman).

Основой лечебного эффекта спейсеров служит постепенный выход антибиотика в окружающие ткани в течение длительного времени (от 3 до 6 мес), достаточный для подавления инфекционного процесса в мягких и костных тканях, а также сохранения функций сустава [27, 50]. Особенности действия спейсера — малый ареал распространения антибиотика в окружающие ткани (до 3–4 см) и его выход лишь с поверхностного слоя костного цемента.

Используют временные имплантаты из костного цемента, содержащего антибиотик, при лечении остеомиелита, инфекционных осложнений остеосинтеза, объёмных нагноений мягких тканей. [33]. Причём их форма может напоминать эндопротез, удалённый из сустава, кубики, блоки либо шарики, иногда соединённые нитью в бусы. Разнообразие форм продиктовано как размерами очага инфекционного поражения, так и объёмом костного дефекта [34, 49].

Один из недостатков преформированных спейсеров — ограниченное антибактериальное воздействие, обусловленное использованием производителей узкого круга и низкой дозы антибактериальных веществ (гентамицина, тобрамицина, ванкомицина). Для повышения бактерицидного воздействия интраоперационно изготавливают «кустарные» спейсеры, добавляя в костный цемент антибиотик, на который выявлена чувствительность микрофлоры конкретного пациента. Как правило, эти устройства повторяют форму ранее удалённого имплантата. Основная цель их использования — создание локального депо антибиотика с целью подавления бактериальной флоры. Кроме того, спейсеры обеспечивают следующие эффекты:

- сохранность пространства сустава и его подвижность;
- эффективное *in situ* высвобождение антибиотика;
- передвижение пациента с частичной весовой нагрузкой (с костылями);
- стабильность имплантата благодаря анатомическому соответствию его формы костному ложу;
- упрощение реимплантации;
- уменьшение времени функционального восстановления после вмешательства при заключительной ревизии;
- сохранность биомеханики сустава.

Следует отметить, что Федеральным агентством США по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами разрешено применение лишь определённых фабричных смесей антибиотиков в

цементе, только для использования при одноэтапном ревизионном эндопротезировании (без промежуточной установки спейсера) или на втором этапе ревизионного эндопротезирования по поводу инфекционных осложнений после верификации конкретного возбудителя. Таким образом, в качестве меры профилактики глубоких инфекций у пациентов, которым выполняют первичное эндопротезирование, использование «кустарных» смесей антибиотика в цементе не разрешено в США [44].

Процесс высвобождения антибиотика из цемента достаточно сложен и обусловлен видом, типом и его концентрацией в костном цементе, происходит с поверхности цемента из пор и трещин [45]. Полиметилметакриловый костный цемент в определённой степени «омывается» физиологическими жидкостями, которые способствуют высвобождению антибиотика, но ввиду гидрофобных свойств цемента таким образом может быть реализовано только около 10% антибиотика [44]. Основной локальной концентрации антибиотик достигает в первые 24–48 ч, причём она настолько высока, что позволяет оказывать бактерицидное воздействие и на микроорганизмы, находящиеся в составе биоплёнки.

Исследования, проведённые с использованием фабрично изготовленных спейсеров, показали локальную концентрацию гентамицина в диапазоне от 40 до 100 мг/л в первые 24–48 ч после имплантации спейсера. Столь высокая концентрация антибиотика оказалась значительно выше устойчивости бактерий. При этом концентрация гентамицина в сыворотке крови составила менее 0,2–0,8 мг/л, что исключает его токсическое влияние. Большая часть антибиотика высвобождается в течение 9 нед после имплантации, но и после этого в результате образования эксплуатационных микротрещин выделение может продолжаться в течение нескольких лет [30].

На высвобождение антибиотика влияют физико-химические свойства цемента, его пористость и площадь контакта с тканями пациента. По результатам независимых исследований, наиболее эффективное высвобождение антибиотика происходит у костного цемента, который имеет более порозную структуру. С этой же целью в состав вводят разрыхлитель. Появились публикации об искусственном (фигурном) увеличении поверхности цементных спейсеров для повышения площади отдачи антибиотика в окружающее пространство [2].

Некоторые антибиотики высвобождаются лучше других. Так, элюционная способность выше у клиндамицина, ванкомицина и тобрамицина по сравнению с цефазолином, ципрофлоксацином и тикарциллином. Замечено, что высвобождение активного вещества происходит лучше при его высокой концентрации в цементе [45], что используют при кустарном изготовлении спейсеров, когда дозу препарата на стандартную дозу костного цемента повышают до 4 г и более. Нельзя не учитывать и термоустойчивость каждого из используемых наполнителей, поскольку темпера-

тура полимеризации костного цемента достигает 60–90 °C [40].

Следует отметить, что фабричные спейсеры лишь в последнее время стали выпускать с добавлением ванкомицина или тобромицина, что значительно расширило круг показаний для их применения. Однако индивидуальный подбор необходимого спектра антибиотиков в каждом конкретном случае (основанный на анализе чувствительности микрофлоры) возможен лишь при «кустарном» изготовлении спейсера во время оперативного вмешательства. Подобный способ позволяет, кроме того, максимально адаптировать форму спейсера по отношению к размерам полости оперируемого сустава и костных элементов. При этом значительно снижается себестоимость операции, поскольку фабричная конструкция намного дороже [44].

Работы по изучению антибиотиков в цементе как способа профилактики парапротезных инфекционных осложнений ведутся уже три десятилетия. В экспериментальных исследованиях добавление гентамицина значительно снизило частоту инфекционных осложнений по сравнению с обычным костным цементом. Выбор гентамицина связан в первую очередь с его широким спектром воздействия на микрофлору [28, 36, 41]. Однако высокая нефротоксичность резко ограничивает его применение в клинической практике. Использование антибиотика в цементе — замечательный компромисс между эффективным воздействием на инфекцию и снижением токсического влияния препарата на организм пациента.

Вместе с тем клинические исследования не дали убедительных доводов в пользу профилактического использования антибиотика в цементе при первичной артропластике. В проспективном рандомизированном исследовании (340 первичных замен коленного сустава) в 178 случаях применяли фиксацию эндопротеза костным цементом с цефуроксимом, а без антибиотика — в 162 случаях. В группе с антибиотиком в цементе не было зарегистрировано случаев глубоких инфекций области хирургического вмешательства, а в группе сравнения глубокие инфекций области хирургического вмешательства были отмечены в 5 (3,1%) случаях. При дальнейшем анализе выявлено, что все осложнения развились у пациентов с сахарным диабетом. Из 78 больных сахарным диабетом в анамнезе, вошедших в данное исследование, антибиотик в цементе был применен у 41 пациента, а просто цемент — у 37 пациентов. В группе с антибиотиком в цементе не было случаев парапротезной инфекции, а в группе сравнения она была диагностирована у тех же 5 (14%) пациентов ( $p=0,021$ ). Таким образом, при исключении из исследования пациентов с сахарным диабетом глубоких инфекций области хирургического вмешательства не было бы зарегистрировано ни в одной из групп [30].

В крупном проспективном рандомизированном исследовании (1688 случаев эндопротезирования тазобедренного сустава) в группе системной

антибиотикопрофилактики частота глубоких инфекций области хирургического вмешательства была значительно выше (13 случаев, 1,6%), чем при использовании гентамицина в цементе (3 случая, 0,4%), в течение 2 лет после первичного протезирования. Однако через 10 лет после операции два дополнительных случая парапротезной инфекции в группе гентамицина в цементе элиминировали различия [30].

Другое ретроспективное исследование (92 675 первичных и ревизионных эндопротезирований тазобедренного сустава, выполненных в Швеции с 1978 по 1990 гг.) показало равную эффективность применения антибиотика в цементе как при первичном, так и при ревизионном эндопротезировании [26]. Ввиду дороговизны эффективность применения антибиотика в цементе более очевидна при ревизионном эндопротезировании, чем при первичном. Важно отметить, что в период с 1978 по 1990 гг. частота инфекций области хирургического вмешательства снизилась у всех пациентов (с использованием и без использования антибиотика в цементе), что обусловлено совершенствованием других способов профилактики инфекционных осложнений.

После обобщения результатов этих и ряда других ретроспективных исследований становится очевидно, что применение антибиотика в цементе служит эффективной мерой профилактики инфекционных осложнений, однако остается вопрос о целесообразности его рутинного использования в первичном протезировании. В настоящее время практика использования антибиотика в цементе с целью профилактики глубоких инфекций при первичном эндопротезировании весьма дискуссионна. В целом стоит признать, что существует только одно оправданное показание для применения фабричных низкодозовых смесей — второй этап ревизионного эндопротезирования после удаления спейсера и эрадикации инфекции [22].

#### **Потенциальные трудности при использовании антибиотика в костном цементе**

При использовании смесей антибиотика в цементе могут возникнуть некоторые трудности, связанные с физико-химическими свойствами.

**1. Механические свойства.** Добавление порошка гентамицина в цемент в количестве более 4,5 г на 40 г цемента или раствора антибиотика приводит к уменьшению прочности цемента на сдвиг ниже уровня, рекомендуемого Американской ассоциацией тестирования и материалов. Важно отметить, что исследования *in vitro* показали теоретический недостаток применения антибиотика в цементе, в то время как клинические исследования не обнаружили повышения частоты расшатывания компонентов эндопротеза, обусловленного снижением механической прочности цемента при его смешивании с антибиотиком, что, вероятно, связано с избыточной механической прочностью чистого цемента. Использование костного цемента в гнойной хирургии ставит перед его использованием совершенно иные требования, чем в первичной

артропластике. Задача прочной фиксации элементов при этом вторична по сравнению с необходимостью создания локального депо антибиотика и максимального заполнения полости сустава. Проблему прочности конструкции при необходимости решают путём её армирования.

**2. Токсичность.** В современной литературе отсутствуют данные о системной токсичности при использовании низких доз антибиотика в цементе. Большинство авторов проводили сравнение концентраций антибиотика в сыворотке крови при использовании высоких доз антибиотика в цементе с концентрацией при внутривенном введении [39]. В исследованиях *in vitro* ванкомицин оказался менее токсичным по отношению к остеообластам, чем цефазолин или аминогликозиды, в концентрациях, достигаемых при локальном применении антибиотика.

**3. Аллергические реакции.** В литературе приведён единственный случай аллергической реакции в связи с использованием антибиотиков в цементе: Richter-Hintz [51] сообщил о пациенте с аллергической реакцией IV типа при использовании полиметилметакрилового цемента с гентамицином. Редкость аллергических реакций, вероятно, связана в целом с благоприятным аллергическим профилем гентамицина и тобрамицина.

**4. Антибиотикорезистентность.** Появление резистентных организмов представляет большую проблему для современной медицины. В странах Северной Америки наибольшее внимание уделяют метициллин-резистентным стафилококкам и ванкомицин-резистентным энтерококкам. Поверхность цемента благоприятна для колонизации микроорганизмами, что в совокупности с пролонгированными субингибиторными концентрациями антибиотика создаёт предпосылки к появлению мутационной резистентности [36, 37, 43, 45].

**5. Экономическая целесообразность применения антибиотика в цементе.** Фабричные образцы значительно дороже аналогичных марок цемента без антибиотика. В среднем добавление антибиотика в цемент приводит к увеличению стоимости продукта в зависимости от различных марок на 284–349 долларов США за пакет массой 40 г. В США в год выполняют около 500 000 тотальных первичных эндопротезирований крупных суставов, и в 11% случаев используют антибиотик в цементе. Если частота применения антибиотика в цементе при эндопротезировании возрастет до 50%, то использование двух пакетов антибиотика при каждом оперативном вмешательстве даст увеличение стоимости на 117 000 000 долларов США [43].

## ВЫВОДЫ

1. Двухэтапный метод лечения с использованием промежуточной установки спейсера предпочтителен при лечении инфекционных осложненных артропластики.

2. Высокодозовые смеси антибиотика в цементе, получаемые при кустарном смешивании, более эффективны для лечения глубоких инфекций. 410

Выбор антибиотика должен быть основан на результатах микробиологического посева.

3. Совершенствование метода заключается в оптимизации выбора антибиотика как наполнителя, разработке новых форм и структур спейсера, а также в сочетанном применении локальной и общей антибактериальной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афиногентова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биоплёнки ран: состояние вопроса // Травматол. и ортопед. Рос. — 2011. — №3. — С. 119–125.
2. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава. — Казань: Центр оперативной печати, 2006. — 328 с.
3. Божикова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы) // Травматол. и ортопед. Рос. — 2011. — №3. — С. 126–136.
4. Бернакевич А.И., Еськин Н.А., Нуждин В.И. Особенности анестезиологического обеспечения эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей // Вестн. травматол. и ортопед. — 2005. — №1. — С. 85–89.
5. Бехало В.А., Бондаренко В.М., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Иммунологические особенности бактериальных клеток, входящих в состав «медицинских биоплёнок» // Микробиология. — 2010. — №4. — С. 40.
6. Ботаев Р.С. Современные технологии в комплексной лучевой диагностике хронического остеомиелита длинных костей конечностей // Гений ортопедии. — 2005. — №4. — С. 108–113.
7. Гостев В.В., Науменко З.С., Мартель И.И. Микрофлора ран открытых переломов различной локализации // Травматология и ортопедия России. — 2008. — №2. — С. 25–28.
8. Дологов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.: Медицина, 2005. — С. 253.
9. Донченко С.В., Кузин В.В., Мурьяев В.Ю. Причины вывиха головки эндопротеза // Эндопротезирование в России. — 2005. — Вып. 1. — С. 259–263.
10. Елинов Н.П. Структурированные и неструктурированные формы существования микромицетов в искусственных и естественных условиях // Пробл. мед. микол. — 2009. — Т. 11, №3. — С. 3–9.
11. Ежов Ю.И., Гришин Г.И. О некоторых причинах нестабильности эндопротезов тазобедренного сустава // Эндопротезирование в России. — 2008. — Вып. 4. — С. 228–231.
12. Ефименко Н.А., Грицок А.А., Середя А.П. и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии: использование антибиотиков в костном цементе // Инфекции в хирургии. — 2009. — №2. — С. 23–25.
13. Загородний Н.В., Захарян Н.Г., Карданов А.А. Влияние позиции ацетабулярного компонента на частоту вывихов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Эндопротезирование в России. — 2008. — Вып. 4. — С. 232–247.
14. Зайцева О.П., Коваленко Т.Н., Волокитина Е.А. Стандартизация — один из элементов предупреждения ошибок и осложнений технологии эндопротезирования // Пробл. стандартизац. в здравоохран. — 2007. — №5. — С. 28–31.
15. Засульский Ф.Ю., Новосёлов К.А., Каземирский А.В. и др. Структура осложнений после индивидуального эндопротезирования коленного сустава // Травматол. и ортопед. Рос. — 2003. — №1. — С. 42–45.
16. Зубков М.Н., Уразильдиев З.И. Антибиотико-профилактика и антибиотикотерапия гнойных ос-

ложений в травматологии и ортопедии. Пособие для врачей. — М.: Централ. инст-т травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова, 2000. — С. 7.

17. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биоплёнки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. — 2004. — №40. — С. 1-12.

18. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 2-е, испр. и доп. — М.: Научная книга, 2005. — С. 216.

19. Корнилов Н.В., Войтович А.В., Машков В.М. и др. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава. — СПб.: ЛИТО-Синтез, 1997. — 292 с.

20. Корнилов Н.В., Печинский А.И., Новосёлов К.А. и др. Результаты одноэтапного эндопротезирования больных с поражениями тазобедренных и коленных суставов // Травматол. и ортопед. Рос. — 2003. — №1. — С. 66-68.

21. Кузьмин И.И. Патогенетические особенности инфекционного процесса в травматологии и ортопедии // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. — 2000. — №4. — С. 67-71.

22. Куропаткин Г.В. Костный цемент в травматологии и ортопедии. — Самара: Издательство Самара, БМВ и К, 2006. — 48 с.

23. Маловичко В.В., Уразгильдеев З.И., Цыкунов М.Б. Опорный неартроз, как альтернатива реэндопротезированию при гнойных процессах в области тазобедренного сустава // Вестн. травматол. и ортопед. — 2003. — №2. — С. 48-56.

24. Маркелова Е.В., Кузьмин И.И., Костюшко А.В., Винчель Р.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава при дегенеративно-дистрофических заболеваниях: иммунопатогенез, подходы к иммунокорректирующей терапии. — Владивосток: Дальнаука, 2008. — 238 с.

25. Мителева З.М., Суббота И.А., Карпинский М.Ю. Современные биомеханические подходы к эндопротезированию тазобедренного сустава // Ортопед., травматол. — 2003. — №1. — С. 37-41.

26. Надеев А.А., Иванчиков С.В. Рациональное эндопротезирование тазобедренного сустава. — М.: Мед-пресс, 2004. — С. 112.

27. Николенко В.К., Буряченко Б.П. Особенности ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава // Мед. катастроф. — 2006. — №1-2. — С. 56-60.

28. Николенко В.К., Буряченко Б.П., Давыдов Д.В., Николенко М.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. — М.: Медицина, 2009. — С. 290.

29. Петрушов К.Н., Ежов Ю.И., Баталов О.А. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями и последствиями травм // Эндопротезирование в России. — 2005. — Вып. 1. — С. 188-191.

30. Прохоренко В.М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава. — Новосибирск: Новосибирский НИИТО, 2007. — С. 196.

31. Прохоренко В.М., Павлов В.В., Петрова Н.В. Мониторинг инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Эндопротезирование в России. — 2007. — Вып. 3. — С. 226-230.

32. Шерено Н.К., Шерено К.М. Асептическая нестабильность протеза как основная проблема тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: пути решения // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. — 2007. — №1. — С. 43-48.

33. Baker A.S., Greenham L.W. Release of gentamicin from acrylic bone cement Elution and diffusion studies // J. Bone Jt. Surg. — 1988. — Vol. 70. — P. 1551-1557.

34. Bonner K.F. Cementation of a polyethylene liner

into a metal shell // J. Bone Joint Surg. — 2002. — Vol. 84-A, N 9. — P. 1587-1593.

35. Brouwer R., Jakma T., Brouwer K., Verhaar J. Pitfalls in determining knee alignment: a radiographic cadaver study // J. Knee Surg. — 2007. — Vol. 20, N 3. — P. 34-36.

36. Buthis H., Perlick L., Tingart M. et al. Intraoperative cutting errors in total knee arthroplasty // Arch. Orthop. Trauma Surg. — 2005. — Vol. 125, N 1. — P. 16-20.

37. Cerretani D.J., Giorgi G.L., Fornara P.N. et al. The *in vitro* elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: a pharmacokinetic study // J. Arthroplasty. — 2002. — Vol. 17. — P. 619-626.

38. Ensinì A., Catani F., Leardini A. et al. Alignments and clinical results in conventional and navigated total knee arthroplasty // Clin. Orthop. — 2007. — Vol. 457. — P. 156-162.

39. Fletcher M.D., Spencer R.F., Langkamer V.G., Lovering A.M. Gentamicin concentrations in diagnostic aspirates from 25 patients with hip and knee arthroplasties // Acta Orthop. — 2004. — Vol. 75. — P. 173-176.

40. Garcia S., Soriano A., Font L.I. et al. The use of articulated spacer hip for the treatment of total hip arthroplasty infection. Bone and Joint Infection Unit. Hospital Clinic of Barcelona. — EBJS Corfu, 2007. — P. 5.

41. Hurlow J., Bowler P.G. Clinical experience with wound biofilm and management: a case series // Ostomy Wound Manage. — 2009. — Vol. 55, N 4. — P. 38-49.

42. Howden B.P. Reduced vancomycin susceptibility in staphylococcus aureus, including vancomycin intermediate and heterogeneous vancomycin intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 3, N 1. — P. 99-139.

43. Jiranek W.A., Hanssen A.D., Greenwald A.S. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement // J. Bone Jt. Surg. — 2006. — Vol. 88. — P. 2487-2500.

44. Lewis G.R., Janna S.D., Bhattacharam A.L. Influence of the method of blending an antibiotic powder with an acrylic bone cement powder on physical, mechanical, and thermal properties of the cured cement // Biomaterials. — 2005. — Vol. 26. — P. 4317-4325.

45. Liu Y., Li J. Role of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in the initial adhesion, growth and detachment of *Escherichia coli* in porous media // Environ. Sci. Technol. — 2008. — Vol. 42, N 2. — P. 443-449.

46. Magnan B., Regis D., Corallo F. Antibiotic-loaded cement spacer for two-stage revision of infected total hip replacements // Bone and Joint Surgery — British Volume. — 2005. — Vol. 87-B, issue 188. — P. 73.

47. Matsumoto T., Tsumura N., Kurosaka M. et al. Clinical values in computer-assisted total knee arthroplasty // Orthopedics. — 2006. — Vol. 29, N 12. — P. 1115-1120.

48. Penner M.J., Duncan C.P., Masri B.A. The *in vitro* elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements // J. Arthroplasty. — 1999. — Vol. 14. — P. 209-214.

49. Powles J.W., Spencer R.F., Lovering A.M. Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty // J. Bone Jt. Surgery. — 1998. — Vol. 80. — P. 607-610.

50. Romano C., Meani E. Strategy and results of two-stage treatment of infected THA. — USA, Chicago: AAOS, 2006. — P. 78-83.

51. Richter-Hintz D.J., Rieker J.L., Rauch L.K., Homey B.F. Sensitivity to constituents of bone cement in a patient with joint prosthesis // Hautarzt German. — 2004. — Vol. 55. — P. 987-989.

52. Springer B.D., Lee G.C., Osmon D.F. et al. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty // Clin. Orthop. — 2004. — Vol. 427. — P. 47-51.

53. Tentino J.R. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36, N 9. — P. 1157-1161.