

ЛОКАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ (литературный обзор)

Шевченко Ю.Л.¹, Стойко Ю.М.¹, Грицюк А.А.¹, Кузьмин П.Д.¹, Папаценко И.А.¹, Серeda А.П.²

¹ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова,

² Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

УДК: 615.281:616.72-089

LOCAL ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT OF MAJOR JOINTS (publications overview)

Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M., Gritsuk A.A., Kuzmin P.D., Papatsenko I.A., Sereda A.P.

Глубокие инфекции области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии зачастую носят катастрофичный характер. В последнее время все более широкое применение получает профилактика инфекционных осложнений с использованием антибиотиков в цементе (АЦ) при эндопротезировании. АЦ представляет собой фабричную или кустарную гомогенную смесь костного цемента и антибиотика (Рис. 1.).

Эффективность локального использования антибиотиков, а именно АЦ, для лечения глубоких ИОХВ в оперативной ортопедии считается общепризнанной [10, 25, 41, 109]. Доказано, что как минимум 3,6 антибиотика в 40 акрилового цемента обеспечивают его терапевтическое действие. [94]. В цементных спейсерах и бусах предпочтительно содержание антибиотика в количестве 6–8 на 40 цемента [109]. Применение таких высоких доз антибиотика позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию при лечении остеомиелита (Рис. 2).

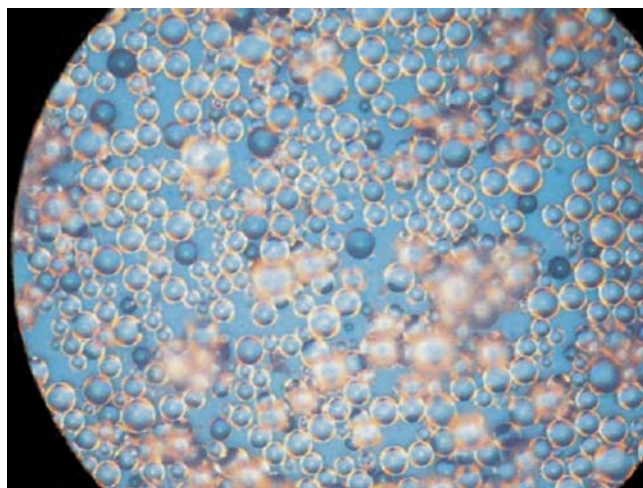


Рис. 1. Костный цемент с антибиотиком (увеличение под микроскопом). Гранулы гентамицина (темно-синего цвета) гомогенно смешаны с гранулами полиметилметакрилата (бесцветные) [75]

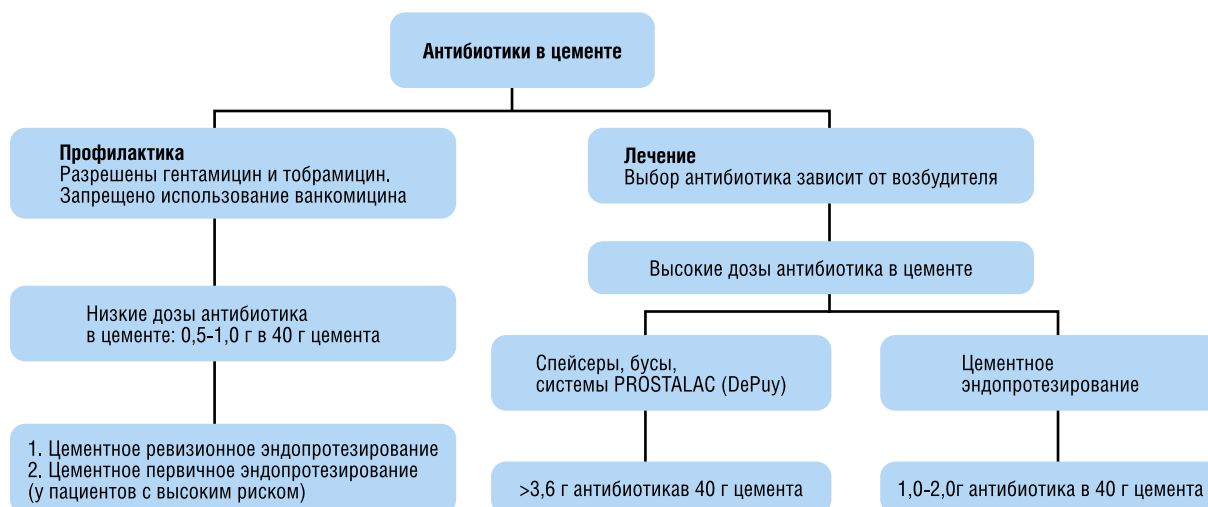


Рис. 2. Рекомендации по использованию антибиотиков в цементе

Однако в случаях, когда АЦ используется для профилактики, а не для лечения, требуются меньшие дозы, поскольку высокие дозы оказывают отрицательное влияние на механические свойства цемента, особенно важные при фиксации имплантата. К антибиотикам в цементе в малых дозах (АЦМД) относят те смеси, в которых количество антибиотика ≤ 1 г в 40 цемента.

В настоящее время основной областью применения АЦМД является первичное и ревизионное эндопротезирование крупных суставов, однако этот способ профилактики может использоваться и при выполнении менее распространенных ортопедических операций, в частности в тех случаях, когда выполняется реконструкция краевого дефекта кости с имплантацией металлоконструкций. В США организацией FDA разрешены к клиническому применению несколько различных фабричных АЦ, которые представлены в таблице 1 [49].

Важно отметить, что FDA одобрила эти АЦ только для их использования на втором этапе ревизионного эндопротезирования по поводу инфекционных осложнений после установления конкретного возбудителя, а не в качестве меры профилактики глубоких ИОХВ у пациентов, которым выполняется первичное эндопротезирование или при одноэтапном ревизионном эндопротезировании. Так как эти АЦ являются низкодозовыми, то они не подходят для изготовления бус и спейсеров.

Почему существует риск глубоких ИОХВ при эндопротезировании?

Все хирургические вмешательства ассоциированы с бактериальной контаминацией. Maathuis провел бактериологический анализ ацетабулярных римеров и бедренных рашпелей после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у 67 пациентов. У 20 пациентов (30%) имелась, по крайней мере, одна положительная культура микроорганизмов [69]. Эта цифра в целом соответствует уровню контаминации при других хирургических вмешательствах аналогичной продолжительности, но применение имплантата приводит к повышенному риску глубоких ИОХВ.

Биоматериалы обладают повышенной восприимчивостью к бактериальной колонизации, обусловленной рядом причин. После имплантации взаимодействие окружающих тканей и биоматериала приводит к образованию особого слоя, так называемой биопленки, и появлению иммунной реакции на чужеродный материал [36]. Раз-

вивающаяся вокруг эндопротеза иммуноинкомпетентная фиброинфламационная зона и имеющиеся повреждения тканей приводят к повышенной восприимчивости к инфекции [38]. Если микроорганизмы достигнут поверхности имплантата, то большинство из них смогут адгезироваться [34]. Адгезия микроорганизма зависит от физико-химических свойств самой бактерии и поверхности имплантата (электромагнитная полярность, гладкая или шершавая поверхность). В настоящее время отсутствуют данные о влиянии анатомической локализации (тазобедренный или коленный сустав) на развитие инфекционных осложнений.

В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что костный цемент был более контаминирован коагулазо-негативными стафилококками по сравнению с другими биоматериалами: бактериальная колонизация в 15 раз выше, чем на поверхности нержавеющей стали и алюминия и в 4 раза выше, чем на поверхности высокомолекулярного полиэтилена [92]. В другом исследовании было выполнено сравнение экспозиции коагулазо-негативными стафилококками титанового сплава, нержавеющей стали, биоактивного прокаленного гидроксипатита и титанового сплава с гидроксипатитовым напылением [91]. Наибольшая адгезия микроорганизмов наблюдалась на поверхности прокаленного гидроксипатита, при этом не было определено, является ли это следствием физико-химических свойств или шершавой поверхности.

Шершавая поверхность значительно влияет на адгезию различных микроорганизмов. Гладкие поверхности и шершавые поверхности после пескоструйной обработки чистого полимера поли-L-лактида, композитного полимера (гидроксипатит и поли-L-лактид) и нержавеющей стали экспонировали *St. Aureus* и коагулазо-негативными стафилококками [120]. Адгезия *Staphylococcus aureus* в большей степени имела место на металлической поверхности и на поверхности композитного полимера, в то время как адгезия коагулазо-негативных стафилококков не имела различий между различными материалами. При этом адгезия обоих микроорганизмов на шершавой поверхности была выше, чем на гладкой. Не вызывает никаких сомнений, что сложный механизм взаимодействия поверхности имплантата, бактерий и окружающих тканей обусловлен раздражением рецепторов клеток и химическими и электромагнитными свойствами поверхностей [37].

Табл. 1. Разрешенные FDA АЦ

Торговое название	Производитель	Тип цемента	Содержание антибиотика в 40 г цемента
Cobalt G-HV	Biomet	Кополимер высокой вязкости	0,5 г гентамицина
Palacos G	Biomet	Кополимер высокой вязкости	0,5 г гентамицина
DePuy 1	DePuy Orthopaedics	Кополимер высокой вязкости	1,0 г гентамицина
Cemex Genta	Exactech	Кополимер средней вязкости	0,5 г гентамицина
VersaBond AB	Smith and Nephew	Кополимер средней вязкости	1,0 г гентамицина
Simplex P	Stryker Orthopaedics	Кополимер средней вязкости	1,0 г тобрамицина

После адгезирования на поверхности имплантата микроорганизм может оказаться в недостижимости для антимикробных механизмов из-за образующейся гидротированной биопленки, состоящей из полисахаридов и белков. При этом микроорганизм на имплантате может перемещаться (так называемые «планктонные» бактерии) и находится на одном и том же месте («оседлые» бактерии). «Оседлые» бактерии окружены биопленкой и эффективность антибиотиков в таком случае значительно ниже, чем при «планктонных» бактериях [36]. При этом у «оседлых» микроорганизмов часто обнаруживается резистентность, которую можно объяснить отсроченным по времени проникновением антибиотика через биопленку и мутациями при контакте с поверхностью имплантата [24, 112].

Перспективным направлением в травматологии и ортопедии является создание таких свойств имплантата, при которых не будет происходить образование биопленки. В настоящее время некоторые исследователи пытаются решить эту проблему при помощи фабричного покрытия поверхности эндопротеза антибиотиком [31, 67]. Другим перспективным направлением является импрегнация поверхности имплантата RNA – III ингибирующим пептидом (RIP), который в настоящее время проходит апробацию на животных с обнадеживающими предварительными результатами [21].

Применение антибиотика в цементе при эндопротезировании суставов является методом непосредственной локализации антибиотика в области предполагаемой ИОХВ. В настоящее время неизвестно, чем больше обусловлено действие антибиотика в цементе – предотвращением образования биопленки или простой эрадикацией «планктонных» микроорганизмов. С другой стороны, некоторые исследователи говорят о том, что биопленка достаточно легко формируется вокруг полиметилметакрилового цемента [13, 89, 118].

Фармакокинетика антибиотика в цементе

Процесс высвобождения антибиотика из цемента достаточно сложен, и обусловлен видом антибиотика [60, 94], типом цемента [93] и концентрацией АЦ [22, 63, 86]. Релиз антибиотика происходит с поверхности цемента, из пор и трещин [5, 93]. Полиметилметакриловый цемент в определенной степени заполняется циркулирующими физиологическими жидкостями, которые способствуют высвобождению антибиотика, но ввиду гидрофобных свойств цемента, таким образом, может быть реализовано только около 10% антибиотика [23]. Большая часть антибиотика высвобождается в течение 9 недель после имплантации, но и после этого в результате образования эксплуатационных микротрещин выделение может продолжаться в течение нескольких лет [30, 100].

На релиз антибиотика влияют физико-химические свойства цемента, его порозность и площадь контакта с реципиентными тканями. По результатам независимых исследований наиболее эффективное высвобождение

антибиотика происходит у цемента Palacos, который является порозным по структуре [5, 93]. Некоторые антибиотики высвобождаются из цемента лучше других [60]. Так, элюиционная способность выше у клиндамицина, ванкомицина и тобрамицина по сравнению с цефазолином, ципрофлоксацином и тикарциллином [1]. Высвобождение антибиотика происходит лучше при высокой его концентрации в цементе [12].

Популярность АЦ

По результатам опроса 1015 оперирующих ортопедов в США 56% из них используют АЦ в своей практике [43]. Более 90% из числа использующих АЦ применяют его в качестве дополнительной меры профилактики при ревизионном эндопротезировании после глубоких ИОХВ, а 67% – при ревизионном эндопротезировании по поводу асептической нестабильности. 11% респондентов рутинно применяют АЦ при первичном эндопротезировании. В западноевропейских странах АЦ в среднем используется при 95% ревизионных эндопротезирований тазобедренного или коленного суставов [29, 71]. При первичном эндопротезировании 48% ортопедов в Норвегии [27, 29] и 85% в Швеции применяют АЦ [71]. По данным официальных источников министерства здравоохранения Великобритании 69% хирургов прибегают к помощи АЦ при первичном эндопротезировании, однако не уточняется, используется ли такая профилактика у всех пациентов или выборочно [7].

Причины, по которым FDA ограничила применение АЦ при первичном эндопротезировании в США, неизвестны. Однако высока вероятность того, что после признания эффективности АЦ на втором этапе ревизионного двухэтапного эндопротезирования после эрадикации, показания к применению будут распространены и на первичное эндопротезирование.

Потенциальные преимущества рутинного использования АЦ в качестве профилактики глубоких ИОХВ

Работы по изучению АЦ как способа профилактики перипротезных инфекционных осложнений ведутся уже три десятилетия. В опытах на собаках применение АЦ (гентамицин) значительно снизило частоту ИОХВ по сравнению с обычным костным цементом [95]. Аналогичные данные получены в результате применения АЦ (тобрамицин) у кроликов [87, 88].

В мире в смеси с цементом наиболее часто используются гентамицин, цефуроксим и тобрамицин [14, 15, 27, 71, 74]. В США в подавляющем большинстве случаев используется тобрамицин, что вероятно объясняется его распространенностью в порошкообразной форме. Однако в экспериментальных исследованиях наиболее часто фигурирует гентамицин [42]. К сожалению, нам не удалось обнаружить клинические исследования, в ходе которых бы сравнивались различные виды цемента и антибиотиков. В настоящее время опубликованы результаты трех проспективных рандомизированных исследований,

которые оценили эффективность применения АЦ при первичном эндопротезировании [14, 50, 74].

В проспективном рандомизированном исследовании 340 первичных эндопротезирований коленного сустава цефуроксим в цементе применялся в 178 случаях (Группа 1), а цемент без антибиотика – в 162 случаях (Группа 2) [14]. В первой группе не было зарегистрировано случаев глубоких ИОХВ, а во второй группе глубокие ИОХВ были в пяти (3,1%) случаях из 162 ($p=0,0238$). При дальнейшем анализе было выявлено, что все ИОХВ имели место у пациентов с диабетом [15]. Из 78 пациентов с сахарным диабетом, вошедших в вышеуказанное рандомизированное исследование, цефуроксим в цементе был применен у 41 пациента (вошли в группу 1), а просто цемент – у 37 пациентов (вошли в группу 2). В первой группе не было случаев перипротезной инфекции, а во второй она была диагностирована у тех же 5 пациентов (14%) ($p=0,021$) [15]. Важно понимать, что если бы пациенты с сахарным диабетом были бы исключены из исследования, то не было бы зарегистрировано глубоких ИОХВ ни в первой, ни во второй группе.

В другом исследовании, в которое вошли 295 пациентов, которым было выполнено эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, не было обнаружено различий между применением цефуроксима в цементе и традиционной внутривенной профилактикой цефуроксимом [74]. Малое количество пациентов, вошедших в это исследование, не позволило обнаружить преимущества применения АЦ.

В крупном проспективном рандомизированном исследовании 1688 случаев эндопротезирования тазобедренного сустава в группе системной антибиотикопрофилактики частота глубоких ИОХВ была значительно выше (13 случаев, 1,6%), чем при использовании гентамицина в цементе (3 случая, 0,4%) через два года после операции. Однако, через десять лет после операции два дополнительных случая перипротезной инфекции в группе АЦ профилактики элиминировали различия между двумя группами [50].

При ретроспективном сравнении группы эндопротезирования тазобедренного сустава без АЦ (частота глубоких ИОХВ 6%) с группой эндопротезирования с применением цемента Palacos у 1655 пациентов (частота глубоких ИОХВ 2%) преимущества локального применения антибиотиков оказались более очевидными

[11]. В другом ретроспективном обзоре 1542 первичных тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава не удалось обнаружить различий между применением гентамицина в цементе и обычного цемента [68]. При ревизионном эндопротезировании применение гентамицина в цементе зарекомендовало себя с хорошей стороны, обеспечив частоту глубоких ИОХВ на уровне 0,81% по сравнению с 3,46% при использовании обычного цемента [68]. Однако при анализе этих данных стоит помнить о латентном характере инфекционных осложнений при использовании АЦ и, соответственно, необходимых больших сроках наблюдения.

В крупном ретроспективном исследовании, включившем в себя 22,170 пациентов с первичным тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава в Норвегии, выполненными в период с 1987 по 2001 год, также был проведен анализ эффективности АЦ. У пациентов, которые получали только системную антибиотикопрофилактику (5960 эндопротезирований), частота инфекционных осложнений была в 1,8 раз выше, чем у пациентов, которые получали системную антибиотикопрофилактику и гентамицин в цементе (15,676 эндопротезирований) ($p=0,01$) [27]. Другое ретроспективное исследование 92,675 первичных и ревизионных эндопротезирований тазобедренного сустава, выполненных в Швеции с 1978 по 1990 год, показало примерно такую же эффективность применения АЦ как при первичном, так и при ревизионном эндопротезировании [71]. Эффективность применения антибиотиков в цементе более очевидна при ревизионном эндопротезировании, чем при первичном. Так же важно отметить, что между 1978 и 1990 годами частота инфекционных осложнений снизилась у всех пациентов, не зависимо от использования антибиотика в цементе, что обусловлено совершенствованием других способов профилактики инфекционных осложнений [64, 71].

Таким образом, обобщая результаты этих ретроспективных исследований, становится очевидным, что применение антибиотиков в цементе является эффективной мерой профилактики инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов (таблица 2). Однако после этого вывода следует ответить на вопрос: сохраняют ли целесообразность метода недостатки, проявляющиеся при рутинном применении?

Табл. 2. Частота ИОХВ в различных исследованиях при использовании цемента с антибиотиком (С АБ) и без него (Без АБ)

Авторы	Количество эндопротезирований	Антибиотик	Частота ИОХВ, %	
			Без АБ	С АБ
Chiu, 2002	340 первичных тотальных эндопротезирований коленного сустава	Цефуроксим	3.1	0.0
Josefsson, 1993	1688 первичных тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава	Гентамицин	1.6	0.4
Engesaeter, 2003	22170 первичных тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава	Гентамицин	1	0.4
Lynch, 1987	1542 тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава, из них: – 1064 первичных – 180 после предшествовавших хирургических вмешательств на тазобедренном суставе – 298 ревизионных	Гентамицин	2.18	1.34
			1.72	1.65
			4.0	1.82
			2.83	0.52

Потенциальные недостатки рутинного применения АЦ

1. Механические свойства. Добавление порошка гентамицина в цемент в количестве более 4,5 на 40 г цемента [57] или раствора антибиотика [58] приводит к снижению прочности цемента на давление ниже уровня, рекомендуемого Американской Ассоциацией тестирования и материалов (American Society for Testing and Materials – ASTM). Гентамицин в концентрации 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г на 40 г цемента марки Palacos (акриловый цемент) приводит к снижению прочности на разрыв [80], а этот показатель способствует возникновению трещин при длительной динамической нагрузке. Жидкий гентамицин является более эффективным в плане бактерицидного действия, но значительное ухудшение механических свойств цемента делает его применение нецелесообразным [105]. Использование цементных спейсеров с высокими дозами антибиотика (более 2 на 40 цемента) при многоэтапных ревизионных хирургических вмешательствах может привести к значительному снижению стоимости и продолжительности лечения. Однако рутинное использование высоких доз антибиотика в цементе при фиксации эндопротеза не обосновано в соответствии с принципами доказательной медицины. Притом что отсутствуют данные о предотвращении инфекционных осложнений при использовании низких доз антибиотика в цементе (менее 2 антибиотика на 40 цемента), так же отсутствуют данные о том, что такие концентрации антибиотика приводят к изменению механических свойств цемента [42].

При кустарном смешивании в условиях операционной тобрамицина и цемента Simplex P механическая прочность получается на 36% ниже, чем при фабричном смешивании (Simplex и тобрамицин; Stryker Orthopaedics) и простого цемента Simplex P [22]. Очевидно, что эти результаты противоположны данным двух других работ [18, 19], в ходе которых было выяснено, что добавление порошка гентамицина в цемент Palacos R или эритромицина с колистином [7], или порошка тобрамицина в цемент Simplex P [10] не влияет на механические свойства цемента, вне зависимости от его центрифугирования.

Так же было изучено влияние способа смешивания гентамицина и цемента. В одном исследовании не было обнаружено достоверных различий свойств цемента при кустарном и фабричном перемешивании [63]. Авторы этой работы полагают, что использование миксера в условиях операционной имеет преимущество перед ручным смешиванием. В другом исследовании было обнаружено, что при сравнении ручного смешивания и вакуум-смешивания последний способ позволяет значительно увеличить усталостную прочность цемента ($p < 0,0001$). При аналогичном сравнении было обнаружено, что два из трех фабрично смешанных АЦ обладали худшими механическими свойствами по сравнению с их аналогами чистого цемента [98]. В том же исследовании авторы установили, что ручное смешивание различных антибиотиков с цементом по сравнению с вакуум-смешиванием (1 г антибиотика на 40 г цемента) приводило к снижению

механической прочности, а механические свойства цемента при вакуум-смешивании в свою очередь были хуже, чем при фабричном смешивании ($p < 0,006$).

Важно отметить, что эти исследования *in vitro* показали теоретический недостаток применения антибиотиков в цементе, в то время как клинические исследования не обнаружили повышения частоты расшатывания компонентов эндопротеза, обусловленных снижением механической прочности цемента при его смешивании с антибиотиком, что, вероятно, связано с избыточной механической прочностью чистого цемента.

2. Токсичность. В современной литературе отсутствуют данные о системной токсичности при использовании низких доз антибиотика в цементе. Большинство авторов производили сравнение концентраций антибиотика в сыворотке крови при использовании высоких доз антибиотика в цементе с концентрацией при внутривенном введении. Например, при исследовании фармакокинетики антибиотика у 10 пациентов, перенесших первичное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием АЦ (2 г ванкомицина в 40 г цемента) было обнаружено, что концентрация антибиотика в сыворотке крови была < 3 $\mu\text{г/мл}$ (в 13 раз ниже, чем токсичный порог), а в моче антибиотик не определялся спустя десять дней после операции [16].

В другом исследовании авторы производили оценку концентрации антибиотика в сыворотке крови, моче и отделяемом из дренажа в течение 72 часов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием АЦНД (Simplex, Howmedica) [111]. Высокие концентрации тобрамицина были обнаружены в отделяемом из дренажа, которые составили в среднем 103 $\mu\text{г/л}$ через час после операции и снизились до уровня 15,1 $\mu\text{г/л}$ через 48 часов. Средняя концентрация тобрамицина в сыворотке крови достигала своего максимума через три часа (0,94 $\mu\text{г/л}$) и снижалась до 0,2 $\mu\text{г/л}$ через 48 часов. Средняя концентрация в моче достигала максимума через 12 часов (57,8 $\mu\text{г/л}$) и снижалась до 12,6 $\mu\text{г/л}$ через 24 часа. Эти данные свидетельствуют о том, что применение АЦ является безопасным способом профилактики инфекционных осложнений. Другие авторы пришли к аналогичному выводу даже при больших концентрациях тобрамицина, например, при 3,6 тобрамицина в 40 цемента максимальная концентрация антибиотика в сыворотке крови составляла менее 3 мг/л [25].

Помимо системной токсичности исследователей интересует местная токсичность, а в особенности влияние на остеобласты и остециты. Клинические данные о негативном местном влиянии АЦ отсутствуют, однако, исследователи *in vitro* в этой оценке более осторожны, особенно при использовании очень высоких доз антибиотика, превышающих 2000 $\mu\text{г/мл}$ [73]. В одной работе авторы помещали остеобласты из губчатой костной ткани человека в среды, содержащие различные концентрации гентамицина (от 0 до 1000 $\mu\text{г/мл}$) на четыре дня [46]. Активность щелочной фосфатазы была значительно

снижена ($p < 0,05$) во всех случаях, когда концентрация антибиотика превышала 100 $\mu\text{г/мл}$. Инкорпорация 3Н-тимидина снижалась также при концентрации более 100 $\mu\text{г/мл}$ ($p < 0,05$), ДНК разрушалась при концентрации более 700 $\mu\text{г/мл}$. В другом исследовании было обнаружено, что концентрация тобрамицина менее 200 $\mu\text{г/мл}$ не влияет на репликацию остеобластов, концентрация 400 $\mu\text{г/мл}$ приводит к снижению репликации, а концентрация 10,000 $\mu\text{г/мл}$ приводит к гибели клеток [78].

Также было изучено влияние цефазолина и ванкомицина в концентрациях от 0 $\mu\text{г/мл}$ до 10,000 $\mu\text{г/мл}$ на остеобласты [26]. Результаты показали, что ванкомицин в концентрации менее 1000 $\mu\text{г/мл}$ не влияет или влияет незначительно на репликацию остеобластов, а в концентрации 10,000 $\mu\text{г/мл}$ вызывает гибель клеток. Цефазолин в концентрации 100 $\mu\text{г/мл}$ не влияет на репликацию остеобластов, в концентрации 200 $\mu\text{г/мл}$ снижает репликацию, а в концентрации 10,000 $\mu\text{г/мл}$ опять же вызывает гибель клеток [26]. Таким образом, в исследованиях *in vitro* ванкомицин оказался менее токсичным по отношению к остеобластам, чем цефазолин или аминогликозиды в концентрациях, достигаемых при локальном применении антибиотиков в цементе.

3. Аллергические реакции. В настоящее время зарегистрирован только один случай аллергической реакции в связи с использованием АЦ: Richter-Hintz сообщил о пациенте с аллергической реакцией IV типа при использовании полиметилметакрилового цемента с гентамицином [102]. Редкая встречаемость аллергических реакций, вероятно, связана с благоприятным аллергическим профилем гентамицина и тобрамицина. Повышение резистентности микроорганизмов, главным образом стафилококков, заставляют исследователей обращать внимание на другие антибиотики или их комбинации с целью профилактики инфекционных осложнений. В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция интереса исследователей к ванкомицину и цефалоспорином [6]. Возможно, что при широком использовании этих АЦ частота аллергических реакций значительно возрастет. Аллергическая реакция может потребовать удаления эндопротеза и всего цемента, содержащего антибиотик. В настоящее время следует считать необходимым соблюдение следующего правила: не следует применять конкретный АЦ у пациента с подтвержденной аллергической реакцией на этот антибиотик. При этом стоит учитывать возможность перекрестной аллергии.

4. Антибиотикорезистентность. Появление резистентных организмов представляет большую проблему для современной медицины. В странах Северной Америки наибольшее внимание уделяется метициллин-резистентным стафилококкам (MRSA) и ванкомицин-резистентным энтерококкам. Поверхность цемента благоприятна для колонизации микроорганизмов, что в совокупности с пролонгированными субингибиторными концентрациями антибиотика создает предпосылки к появлению мутационной резистентности [52, 53, 85, 101, 116, 118]. На

поверхности цемента может происходить рост микроорганизмов даже в случае присутствия антибиотика [52]. Адгезия микроорганизмов на поверхности полиметилметакрилового цемента значительно ухудшает действие антибиотика [4]. Интересен тот факт, что каждый тип цемента имеет свои особенности интенсивности образования биопленки, которые не коррелируют с высвобождением гентамицина [119]. Способность микроорганизмов расти на поверхности цемента, в который входит антибиотик, и мутационная резистентность при субингибиторной концентрации антибиотика являются серьезным препятствием широкому клиническому распространению этого метода профилактики.

В опытах на крысах исследователи помещали подожно костьный цемент с гентамицином и изотоническим раствором (группа контроля), предварительно контаминировав рану гентамицин-чувствительными микроорганизмами [116]. Хотя частота инфекционных осложнений в группе гентамицина в цементе (41%) была меньше, чем в группе контроля (73%), частота гентамицин-резистентной коагулазо-негативной инфекции была значительно выше, чем в группе контроля (78% и 19% соответственно, $p < 0,01$). Авторы делают вывод о нежелательности использования гентамицина в цементе при ревизионном эндопротезировании, если он использовался при первичном хирургическом вмешательстве. Это утверждение поддерживается и другими авторами [45, 104, 116].

После ревизионного эндопротезирования по поводу асептической нестабильности после первичного эндопротезирования с использованием гентамицина в цементе на поверхностях большинства удаленных компонентов определялся рост резистентной микрофлоры [117]. Эти микроорганизмы были резистентны к гентамицину в минимальной ингибирующей концентрации более 512 мг/л и минимальной бактерицидной концентрации более 1024 мг/л .

Из 91 пациента с глубокими ИОХВ, вызванными коагулазо-негативными стафилококками, у 27 определялись микроорганизмы, резистентные к антибиотикам, первично использовавшемуся в цементе [45]. Применение гентамицина в цементе при первичном эндопротезировании ассоциировано с появлением гентамицин-резистентных коагулазо-негативных стафилококков в последующем инфекционном осложнении: гентамицин-резистентная инфекция развивается у 88% пациентов с использовавшимся гентамицином в цементе при первичном эндопротезировании по сравнению с 16% пациентов с первичным применением обычного цемента. 72 двух пациентов лечили одноэтапно: заменяли эндопротез и использовали опять же гентамицин в цементе. Рекуррентная инфекция при таком лечении наблюдалась в 13% случаев. Частота глубоких ИОХВ составила 21% в группе гентамицин-резистентного коагулазо-негативного стафилококка, а в группе нерезистентной инфекции – 8%.

В другом исследовании определяли рост коагулазо-негативного стафилококка, пробы брали до операции и две недели после эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием гентамицина в цементе у 46 пациентов, системная антибиотикопрофилактика не проводилась [104]. Гентамицин-резистентный стафилококк определялся после операции у 20% пациентов. Главный вывод этих работ состоит в том, что использование гентамицина в цементе является неэффективным при ревизионном эндопротезировании, в таких ситуациях требуются другие антибиотики [116].

При микробиологическом исследовании 48 проб, взятых при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава, было выявлен рост коагулазо-негативного стафилококка (17 случаев), *Staphylococcus aureus* (4 случая), *Staphylococcus hominis* (3 случая), *Staphylococcus capitis* (2 случая), *Staphylococcus haemolyticus* (1 случай), *Staphylococcus sciuri* (1 случай), *Micrococcus species* (1 случай) и *Propionibacterium acnes* (19 случаев) [117]. Наиболее эффективным антибиотиком по показателю минимальной бактерицидной концентрации является ципрофлоксацин, за ним в порядке убывания эффективности следуют цефамандол, ванкомицин, цефотаксим, гентамицин и эритромицин. Авторы делают вывод о том, что микробиологическое исследование поверхности удаляемого протеза является залогом эффективной антибиотикотерапии и снижает вероятность последующих ревизионных вмешательств.

В группе 25 пациентов, предъявляющих жалобы на боль в области эндопротеза тазобедренного или коленного сустава спустя различные сроки (до 20 лет) после первичного эндопротезирования с использованием гентамицина в цементе, гентамицин определялся в псевдосиновиальной жидкости у 9 из 15 пациентов с эндопротезом коленного сустава и у 4 из 10 с эндопротезом тазобедренного [30]. Концентрации варьировали от 0.06 до 0.85 мг/л и не были связаны с первичной концентрацией АЦ. Хотя большинство концентраций было ниже ингибирующего уровня, авторы сделали вывод о том, что релиз гентамицина из цемента вокруг несостоятельных компонентов эндопротеза может приводить к ложноотрицательным культурам микроорганизмов у некоторых пациентов и в определенной степени способствует появлению резистентности микроорганизмов у пациентов с инфекционными осложнениями.

Детальные механизмы неэффективности антибиотиков по отношению к конкретным микроорганизмам применительно к условиям ортопедических имплантов не изучены. Предполагается, что бактерии, адгезирующие на поверхности имплантата за счет гликокаликса, претерпевают физиологические изменения, обуславливающие резистентность к антибиотикам [36]. Другие исследователи считают, что возможной причиной физиологической резистентности являются гидрофобность поверхности имплантата, электростатические силы и физические свойства поверхности имплантата, в частности шерша-

вая поверхность [118, 119]. Существуют доказательства того, что адгезия бактерий или грибов на поверхности имплантата сама по себе уже приводит к резистентности. Авторы исследования *in vitro* контаминировали метициллин-, гентамицин- и тобрамицин-резистентные штаммы *Staphylococcus epidermidis* на поверхность полиметилметакрилового цемента (диаметр контаминации 6 мм) [4]. Было обнаружено, что адгезия коагулазо-негативного стафилококка на поверхности полиметилметакрилового материала приводит к значительно большей резистентности к бета-лактамам антибиотикам (цефамандол, цефазолин, имипинем и ампициллин) по сравнению с неадгезированными микроорганизмами ($p < 0,005$), что продемонстрировано различием диаметров рост-ингибирующих зон (разница 30%, 14 мм и 20 мм). Увеличение резистентности у адгезированных бактерий к ванкомицину, эритромицину, триметопримсульфаметоксазолу и аминогликозидам было меньшим (15%, 17 мм диаметр рост-ингибирующей зоны по сравнению с 20 мм у неадгезированных бактерий, $p < 0,0005$). Точный механизм такой резистентности неизвестен, так как контакт микроорганизма с поверхностью цемента не приводит к повышению фенотипической или генотипической метициллин-резистентности бактериальной популяции [79]. Предполагается, что механизмы резистентности при биопленке отличаются от традиционных [113]. В условиях биопленки отмечается снижение пенетрации антибиотика, имеются слабый нутриентный пассаж, медленный клеточный рост, адаптационные стрессовые механизмы и происходит образование устойчивых микроорганизмов [113].

По всей видимости, различные микроорганизмы растут неодинаково на разных поверхностях. Коагулазо-негативный стафилококк лучше растет на цементе, а *Staphylococcus aureus* – на металле [83]. Было выполнено сравнение способности адгезирования коагулазо-негативного стафилококка на различные поверхности (нержавеющая сталь, полиметилметакрилат и полиэтилен высокой плотности) после 24-часовой экспозиции тремя различными концентрациями антибиотиков [35]. Адгезия всех трех групп микроорганизмов была примерно в 10 раз выше на поверхности полиметилметакрилата по сравнению с другими поверхностями. Более того, является дискуссионным тезис о том, что антибиотик в цементе препятствует адгезии. В исследовании ингибции бактериальной адгезии путем применения 1,2 г порошка тобрамицина, добавленного к 40 г цемента Palacos, не было обнаружено преимуществ по сравнению с адгезией на контрольных поверхностях [90]. По всей видимости, тобрамицин-импрегнированный полиметилметакрилат не является эффективным способом предотвращения колонизации, и, следовательно, его клиническое использование нецелесообразно.

Для оперирующего хирурга представляет значительную сложность балансирование между риском глубокой перипротезной инфекции и потенциальной резистент-

ности микроорганизмов. По сообщениям университетской клиники в штате Огайо, США, общая частота инфекционных осложнений снизилась после внедрения в практику антибиотиков в цементе, однако возросло число аминогликозид-резистентных микроорганизмов, особенно при инфекционных осложнениях, вызванных *Staphylococcus aureus* и коагулазо-негативными стафилококками [121]. Ввиду значительного потенциального риска развития резистентности не следует использовать антибиотики в цементе в рутинной практике для профилактики ИОХВ при первичном эндопротезировании. Антибиотик в цементе должен применяться по четким показаниям, которые включают в себя первичное эндопротезирование у пациентов с высоким риском ИОХВ и ревизионное эндопротезирование опять же у пациентов с высоким риском ИОХВ. Не следует использовать ванкомицин в качестве первичной профилактики ввиду риска резистентности, необходимо держать его в группе резерва [40].

5. Экономическая целесообразность применения АЦ. Фабричные образцы АЦ значительно дороже аналогичных марок цемента без антибиотика. В среднем добавление антибиотика в цемент приводит к увеличению стоимости продукта на 284–349 долларов США за пакет массой 40 в зависимости от различных марок. В США в год выполняется около 500000 тотальных первичных эндопротезирований крупных суставов, и в 11% используется антибиотик в цементе. Если частота использования антибиотика в цементе возрастет до 50% эндопротезирований, то, в случае использования двух пакетов антибиотика в каждом из 195000 гипотетических эндопротезирований, это повлечет за собой дополнительные расходы в размере 117 млн долларов США.

Следует соотносить эти дополнительные расходы с экономическим эффектом от снижения частоты ИОХВ при рутинном использовании АЦ в качестве профилактики при первичном эндопротезировании. При приблизительных расходах в размере \$50,000 на каждый случай перипротезной инфекции она предположительно не случится у 2340 пациентов из числа 195000, и общая сумма сэкономленных средств составит \$117 млн, что равняется дополнительным расходам. При средней частоте 1,5% перипротезная инфекция разовьется у 2925 пациентов из

числа 195000. Другими словами, для того чтобы имелся экономический эффект необходимо снизить частоту инфекционных осложнений с 1,5% до 0,3%. Более того, при этом подсчете не учитываются вероятные дополнительные расходы, связанные с резистентной инфекцией, размер которых подсчитать невозможно [49].

Кто является пациентом высокого риска?

Под пациентами высокого риска понимают ту группу пациентов, у которых частота перипротезных инфекций выше, чем средняя в популяции (таблица 3) [71]. Частота инфекционных осложнений по данным крупных баз данных колеблется от 0,2% до 1% [9, 70, 96]. В структуре пациентов с перипротезной инфекцией важно дифференцировать группы риска ранних инфекционных осложнений (например, вследствие прямой контаминации во время хирургического вмешательства), более поздних инфекционных осложнений в связи с гематогенным инфицированием и в связи с использовавшимся антибиотиком в цементе.

Эти группы в свою очередь можно разделить на подгруппы: пациенты с высокой контаминацией, с контаминацией или инфекционным осложнением в анамнезе и пациенты с иммунодефицитом (таблица 4) [3, 8, 9, 14, 17, 28, 39, 44, 47, 61, 62, 65, 66, 76, 77, 81, 82, 99, 106, 107, 108, 114, 115, 122].

1. Пациенты с повышенной контаминацией

Большая продолжительность операции. Продолжительность хирургического вмешательства возможно является важным фактором развития глубоких ИОХВ. Smabrekke и соавторы провели анализ 31745 тотальных

Табл. 3. Факторы риска инфекционных осложнений при эндопротезировании

Воспалительные заболевания суставов: ревматоидный артрит, системная красная волчанка
Иммуносупрессивные состояния (лекарственные, радиационные, СПИД и др.)
Сахарный диабет
Инфекционные поражения сустава в анамнезе
Злокачественные новообразования
Гемофилия
Нарушения статуса питания

Табл. 4. Группы пациентов высокого риска при тотальном эндопротезировании

Группа Риска	Фактор Риска	Частота ИОХВ (%)
Повышенная контаминация	Ревизионное эндопротезирование	4–8 [9, 8, 62]
Повышенная контаминация	Время операции более 150 минут	3 [62, 108]
Контаминация в анамнезе	Инфекционное поражение сустава в анамнезе	5–9 [39, 44, 47, 61]
Иммуносупрессия	Ревматоидный артрит	2,4–8 [3, 17, 65, 76, 106]
Иммуносупрессия	Сахарный диабет	3,1–7 [14, 28, 77, 122]
Иммуносупрессия	Трансплантация органов	5–19 [66, 81, 114, 115]
Иммуносупрессия	Ожирение	6 [82]
Иммуносупрессия	Гемофилия	10–13 [99, 107]

эндопротезирований в Норвегии и пришли к выводу, что продолжительность операции более 150 минут ассоциирована с повышением риска инфекционных осложнений [108].

Ревизионное хирургическое вмешательство. Ревизионные операции характеризуются большей продолжительностью, чем первичные эндопротезирования, что, как уже упоминалось, является фактором риска, к тому же существует вероятность недиагностированной вялотекущей перипротезной инфекции. Blom и соавторы сравнили частоту ИОХВ после 931 первичного эндопротезирования и 69 ревизионных эндопротезирований коленного сустава, при первичном эндопротезировании, она составила 1%, а при ревизионном – 5,8% [9].

2. Пациенты с контаминацией в анамнезе

Инфекционное поражение сустава в анамнезе. В 1988 году Jergu и соавт. сообщили о результатах эндопротезирования у 65 пациентов с инфекционным поражением коленного сустава в анамнезе, как с остеомиелитом костей, образующих сустав, так и без него. Всем им было выполнено эндопротезирование в клинике Mayo (США). Частота перипротезной инфекции в целом составила 7,7%, а у тех пациентов, у которых не было остеомиелита, частота составила 4% [47]. В более позднем исследовании, выполненном в той же клинике, включившем в себя 20 случаев первичного эндопротезирования с применением АЦ, у 19 пациентов с инфекционным поражением коленного сустава в анамнезе частота инфекционных осложнений составила 5% [61].

3. Иммуносупрессия

Ревматоидный артрит. Meding и соавторы сообщили о 4,2% глубоких ИОХВ после 220 первичных эндопротезирований коленного сустава с сохранением передней крестообразной связки у пациентов с ревматоидным артритом [76]. В результатах другой работы говорится о 3,2% частоте перипротезной инфекции в среднем через 12,9 лет после 63 эндопротезирований коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом [106]. Amenabar и соавт. зарегистрировали 8% глубоких ИОХВ после 25 эндопротезирований коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом [3]. В исследовании 103 тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава у 75 пациентов с ревматоидным артритом Creighton и соавт. достигли частоты инфекционных осложнений в размере 3% через 10 лет после операции [17]. Многие исследователи утверждают, что у пациентов с ревматоидным артритом к тому же имеются нарушения нутриционального статуса, что усложняет и так непростую задачу эндопротезирования у таких пациентов. Тем не менее, Liu и соавторы сообщили о том, что им удалось достичь частоты ИОХВ в размере 0% благодаря использованию цефуроксима в цементе при первичном эндопротезировании у 60 пациентов [65].

Сахарный диабет. По крайней мере в трех работах

был продемонстрирован повышенный риск инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом. В рандомизированном проспективном исследовании Chiu и соавт. зарегистрировали 3,1% инфекционных осложнений среди 162 эндопротезирований при использовании обычного цемента и 0% осложнений при использовании АЦ среди 178 эндопротезирований [14]. Yang и соавт. говорят о 5,5% глубоких ИОХВ среди 109 первичных эндопротезирований у 86 пациентов с сахарным диабетом [122]. England и соавт. получили 7% инфекционных осложнений после 59 первичных эндопротезирований у 40 пациентов с сахарным диабетом [28]. Meding и соавт. так же отмечают повышенную частоту инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, но преувеличение инфекционных осложнений при сахарном диабете менее выражено, чем в других исследованиях, что связано с применением АЦ [77]. Они сообщили о 5220 тотальных эндопротезированиях коленного сустава с рутинным использованием цефуроксима в цементе и 363 аналогичных эндопротезированиях у пациентов с сахарным диабетом, как I, так и II типа. В группе пациентов с сахарным диабетом частота инфекционных осложнений составила 1,2%, а в контрольной группе – 0,7%.

Трансплантация органов. Многими исследованиями подтвержден повышенный риск перипротезных инфекционных осложнений у пациентов с хронической иммуносупрессией в связи с трансплантацией органов. Murzic и McCollum сообщили о 10% инфекционных осложнений после тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с трансплантированной почкой [81]. Lo и соавт. зарегистрировали 13% перипротезных инфекционных осложнений у 30 пациентов с трансплантацией почки в анамнезе, причем большая часть осложнений дебютировала спустя более чем год после эндопротезирования [66]. В результате хронической фармакологической иммуносупрессии эти пациенты находятся в группе риска не только за счет контаминации во время операции, но и ввиду вероятного последующего гематогенного проникновения возбудителя в компрометированную перипротезную область. При этом остается неясной эффективность АЦ у таких пациентов. Stromboni и соавт. получили 5 (10,4%) инфекционных осложнений из числа 48 эндопротезирований с антибиотиком в цементе у 42 пациентов с трансплантацией почки в анамнезе. Однако инфекционные осложнения были диагностированы в среднем через 6,8 лет после эндопротезирования, а частота перипротезной инфекции на первом году после операции не отличалась от таковой у обычных пациентов ($p>0,05$) [114].

Инъекции стероидов в анамнезе. Kaspar и de V de Beer выполнили попарное ретроспективное исследование 40 пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава после предшествовавших инъекций кортизона в полость сустава и 40 пациентов с эндопротезированием без инъекций стероидов [51]. Перипротезная инфекция развилась у 4

пациентов с инъекциями кортизона в анамнезе и ни у одного в группе без инъекций гормонов. Инфекционные осложнения были ранними, что может объясняться контаминацией во время хирургического вмешательства.

Нарушение статуса питания. Многие годы известна связь предоперационного дефицита питания и развития инфекционных осложнений при любых операциях [33, 54, 55, 56, 59, 110]. У пациентов с церебральным параличом, которым выполнялись хирургические вмешательства на позвоночнике, Jevsevar и Karlin отметили превалирование частоты инфекционных осложнений при содержании альбуминов в крови менее 35 г/л и общем количестве лимфоцитов менее 1500 в мм³ [48]. При исследовании 217 первичных эндопротезирований Greene и соавт. обнаружили, что у пациентов с предоперационным количеством лимфоцитов менее 1500 в мм³ частота осложнений со стороны заживления послеоперационной раны в пять раз выше, а при содержании альбуминов в крови в количестве менее 35 г/л в семь раз выше, чем у пациентов без нарушения статуса питания [32]. Del Savio и соавт. по результатам 89 случаев показали, что частота неинфекционных осложнений и продолжительность стационарного лечения возрастает у пациентов с концентрацией альбуминов менее 39 г/л [20]. В другом исследовании, в которое было включено 170 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, было обнаружено, что при предоперационном количестве лимфоцитов менее 1500 в мм³ частота неинфекционных осложнений возрастает в три раза [72]. Nelson и соавторы провели многоцентровое исследование, в ходе которого изучили частоту инфекционных осложнений после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленных суставов и обнаружили, что важность нарушения статуса питания является вариабельной [84]. Фактически все исследователи сходятся в том, что нарушения статуса питания в гораздо большей степени влияют на неинфекционные осложнения, продолжительность стационарного лечения и уровень смертности, чем на инфекционные осложнения. При эндопротезировании сустава у пациента с нарушением статуса питания лучше прибегнуть к предоперационной коррекции статуса, чем рутинно применять АЦ. Однако, в тех случаях, когда эндопротезирование должно быть выполнено максимально скоро (например, при переломе шейки бедра), применение антибиотика в цементе оправдано.

Ожирение. Namba и соавт. подсчитали, что у 52% из 1813 пациентов с тотальным эндопротезированием коленного сустава и у 36% из 1071 пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава предоперационный индекс массы тела был более 30 [82]. По сравнению с пациентами с индексом массы тела менее 30, вероятность глубоких ИОХВ у тучных пациентов при эндопротезировании коленного сустава была в 6,7 раз выше, а при эндопротезировании тазобедренного сустава в 42 раза выше. Важно отметить, что большинство тучных пациентов

страдает сахарным диабетом, так что влияние этих факторов по отдельности оценить весьма проблематично.

Гемофилия. Silva и Luck сообщили о 13% инфекционных осложнений при долгосрочном наблюдении 90 эндопротезирований коленного сустава у 68 пациентов с гемофилией [107]. Спустя 10 лет инфекционные осложнения отсутствовали у 77% пациентов, однако у 9 из 12 пациентов с ИОХВ пришлось выполнить резекционную артропластику, что свидетельствует о гораздо более тяжелом инфекционном процессе. По всей видимости это обусловлено тем, что АЦ мало эффективен спустя более чем 6 недель после операции. Powell и соавт. получили 9,8% инфекционных осложнений после 51 тотального эндопротезирования коленного сустава, выполненных в период с 1975 по 2002 годы у пациентов с гемофилией [99]. В этом же исследовании не обнаружено различий в частоте инфекционных осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее. Но, вероятно, что в случае ВИЧ-инфекции глубокие ИОХВ будут иметь более долгосрочный характер дебютирования. При этом данные об эффективности антибиотиков в цементе у пациентов с гемофилией и с ВИЧ инфекцией отсутствуют.

Выбор антибиотика

Традиционно хирурги предпочитают использование аминогликозидов в цементе ввиду их широкого спектра действия и низкой частоты аллергических реакций. Поскольку концентрация гентамицина или тобрамицина в полости сустава в десять раз превышает концентрацию антибиотика в сыворотке крови, то эффективность этих антимикробных средств весьма высока за исключением случаев резистентности. Кроме того, тобрамицин и гентамицин в настоящее время доступны в виде низкодозовых фабричных смесей с костным цементом. Как уже упоминалось, при ручном смешивании с цементом других антибиотиков, например, цефалоспоринов, так же удастся достичь получить весьма эффективный способ профилактики инфекционных осложнений. Аллергические реакции практически не встречаются, но хирургу не стоит использовать конкретный антибиотик у пациента с аллергическими реакциями к этому препарату.

Опубликованы результаты масштабных исследований бактериальной контаминации при первичном эндопротезировании. Al-Maiyah и соавт. провели анализ 627 пар перчаток хирургов, выполнявших эндопротезирование в Великобритании [2]. Рост бактерий наблюдался в 9% случаев, из них в 69% определялись коагулазо-негативные стафилококки, в 12% – микрококки, в 9% – дифтероиды и в 6% – *Staphylococcus aureus*. Из числа коагулазо-негативных стафилококков только 52% были чувствительны к цефуроксиму. К несколько другому выводу в многоцентровом исследовании пришли Ridgeway и соавт., обнаружившие *Staphylococcus aureus* в 50% случаев инфекций области хирургического вмешательства (как поверхностных, так и глубоких), из них более половины были метициллин-резистентными [103].

Таким образом, при выборе антибиотика следует ориентироваться на его эффективность по отношению к стафилококкам. Доступные коммерческие марки фабричных смесей гентамицина и тобрамицина с костным цементом обеспечивают при клиническом использовании достижение бактерицидных концентраций антибиотика в отношении метициллин-резистентной флоры. Ванкомицин так же может использоваться в смеси с цементом, но при тех же концентрациях его эффективность ниже, чем у гентамицина и тобрамицина. Использование ванкомицина в цементе оправдано при ревизионном эндопротезировании после первичного использования гентамицина или тобрамицина в цементе ввиду высокой вероятности гентамицин- и тобрамицин-резистентной инфекции. Цефалоспорины тоже могут использоваться в костном цементе, однако их эффективность по отношению к метициллин-резистентным микроорганизмам оставляет желать лучшего.

Таким образом, многие вопросы остаются без ответа ввиду недостаточных данных:

- Каков оптимальный антибиотик?
- Оправдано ли повышение стоимости фабричных смесей антибиотика с цементом снижением частоты инфекционных осложнений?
- Является ли достаточной в клинических условиях механическая прочность кустарных смесей, которая ниже, чем прочность фабричных смесей?
- Приведет ли рутинное использование АЦ при первичной профилактике к росту резистентности?

Локальное профилактическое применение АЦ: выводы

1. В настоящее время существует только одно оправданное показание для применения фабричных АЦМД: второй этап эндопротезирования после удаления всех компонентов первичного эндопротеза и цемента и эрадикации инфекции, применение АЦ с целью профилактики глубоких ИОХВ при первичном или ревизионном эндопротезировании по поводу асептической нестабильности компонентов эндопротеза является весьма дискуссионным.
2. Высокодозовые смеси антибиотика и цемента, получаемые при кустарном смешивании (ручное смешивание или вакуум-смешивание) эффективны при лечении глубоких ИОХВ. Выбор антибиотика должен быть основан на результатах микробиологического посева, использование АЦМД для профилактики не целесообразно, ввиду развития резистентности.
3. Доказана эффективность применения АЦМД при первичном или ревизионном асептическом эндопротезировании у пациентов с определенными факторами риска.

Литература

1. Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. Clin Orthop Relat Res. 1992; 278: 244-52.
2. Al-Maiyah M, Hill D, Bajwa A, Slater S, Patil P, Port A, Gregg PJ. Bacterial

- contaminants and antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2005; 87: 1256-8.
3. Amenabar PP, Carrion M, Apablaza D, Paulos J. [Total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis]. Rev Med Chil. 2004; 132: 337-45. Spanish.
4. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Effects on antibiotic resistance of Staphylococcus epidermidis following adhesion to polymethylmethacrylate and to silicone surfaces. Biomaterials. 2002; 23: 1495-502.
5. Baker AS, Greenham LW. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies. J Bone Joint Surg Am. 1988; 70: 1551-7.
6. Bertazzoni Minelli E, Caveiari C, Benini A. Release of antibiotics from polymethylmethacrylate cement. J Chemother. 2002; 14: 492-500.
7. Best AJ, Fender D, Harper WM, McCaskie AW, Oliver K, Gregg PJ. Current practice in primary total hip replacement: results from the National Hip Replacement Outcome Project. Ann R Coll Surg Engl. 1998; 80: 350-5. Erratum in: Ann R Coll Surg Engl. 1999; 81: 11.
8. Best JT. Revision total hip and total knee arthroplasty. Orthop Nurs. 2005; 24: 174-9.
9. Blom AW, Brown J, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC. Infection after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2004; 86: 688-91.
10. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. J Bone Joint Surg Br. 1981; 63: 342-53.
11. Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts. Clin Orthop Relat Res. 1984; 190: 96-108.
12. Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, Ghisellini F, Ritter MA. The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: a pharmacokinetic study. J Arthroplasty. 2002; 17: 619-26.
13. Chang CC, Merritt K. Microbial adherence on poly(methyl methacrylate) (PMMA) surfaces. J Biomed Mater Res. 1992; 26: 197-207.
14. Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84: 759-62.
15. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. J Bone Joint Surg Br. 2001; 83: 691-5.
16. Chohfi M, Langlais F, Fourastier J, Minet J, Thomazeau H, Cormier M. Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement. Int Orthop. 1998; 22: 171-7.
17. Creighton MG, Callaghan JJ, Olejniczak JP, Johnston RC. Total hip arthroplasty with cement in patients who have rheumatoid arthritis. A minimum ten-year follow-up study. J Bone Joint Surg Am. 1998; 80: 1439-46.
18. Davies JP, Harris WH. Effect of hand mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P. J Biomed Mater Res. 1991; 25: 1409-14.
19. Davies JP, O'Connor DO, Burke DW, Harris WH. Influence of antibiotic impregnation on the fatigue life of Simplex P and Palacos R acrylic bone cements, with and without centrifugation. J Biomed Mater Res. 1989; 23: 379-97.
20. Del Savio GC, Zelico SB, Wexler LM, Byrne DW, Reddy PD, Fish D, Ende KA. Preoperative nutritional status and outcome of elective total hip replacement. Clin Orthop Relat Res. 1996; 326: 153-61.
21. Dell'Acqua G, Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Saba V, Scalise G, Gov Y, Balaban N. Suppression of drug-resistant staphylococcal infections by the quorum-sensing inhibitor RNAlI-inhibiting peptide. J Infect Dis. 2004; 190: 318-20.
22. DeLuise M, Scott CP. Addition of hand-blended generic tobramycin in bone cement: effect on mechanical strength. Orthopedics. 2004; 27: 1289-91.
23. DiCicco M, Duong T, Chu A, Jansen SA. Tobramycin and gentamicin elution analysis between two in situ polymerizable orthopedic composites. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2003; 65: 137-49.
24. Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. ASAIO J. 2000; 46: S47-52. Erratum in: ASAIO J. 2001; 47: 99.
25. Duncan CP, Masri BA. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. Instr Course Lect. 1995; 44: 305-13.
26. Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. Clin Orthop Relat Res. 1996; 333: 245-51.
27. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. Acta Orthop Scand. 2003; 74: 644-51.
28. England SP, Stern SH, Insall JN, Windsor RE. Total knee arthroplasty in diabetes mellitus. Clin Orthop Relat Res. 1990; 260: 130-4.

29. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79: 590-5.
30. Fletcher MD, Spencer RF, Langkamer VG, Lovering AM. Gentamicin concentrations in diagnostic aspirates from 25 patients with hip and knee arthroplasties. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75: 173-6.
31. Gollwitzer H, Ibrahim K, Meyer H, Mittelmeier W, Busch R, Stemmerger A. Antibacterial poly(D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 585-91.
32. Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty.* 1991; 6: 321-5.
33. Grimes CJ, Younathan MT, Lee WC. The effect of preoperative total parenteral nutrition on surgery outcomes. *J Am Diet Assoc.* 1987; 87: 1202-6.
34. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am.* 1985; 67: 264-73.
35. Gristina AG, Jennings RA, Naylor PT, Myrvik QN, Webb LX. Comparative in vitro antibiotic resistance of surface-colonizing coagulase-negative staphylococci. *Anti-microb Agents Chemother.* 1989; 33: 813-6.
36. Gristina AG, Shibata Y, Giridhar G, Kreger A, Myrvik QN. The glycocalyx, biofilm, microbes, and resistant infection. *Semin Arthroplasty.* 1994; 5: 160-70.
37. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science.* 1987; 237: 1588-95.
38. Gristina AG. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 298: 106-18.
39. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 428: 35-9.
40. Hanssen AD, Osmon DR. The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 369: 124-38.
41. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 309: 44-55.
42. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard—in opposition. *J Arthroplasty.* 2004; 19(4 Suppl 1): 73-7.
43. Heck D, Rosenberg A, Schink-Ascani M, Garbus S, Kiewitt T. Use of antibiotic-impregnated cement during hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 1995; 10: 470-5.
44. Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2-to 12-year experience. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 430: 125-31.
45. Hope PG, Kristinsson KG, Norman P, Elson RA. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *J Bone Joint Surg Br.* 1989; 71: 851-5.
46. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma.* 2003; 17: 212-6.
47. Jerry GJ Jr, Rand JA, Ilstrup D. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 236: 135-40.
48. Jevsevar DS, Karlin LI. The relationship between preoperative nutritional status and complications after an operation for scoliosis in patients who have cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am.* 1993; 75: 880-4.
49. Jiranek W.A., Hanssen A.D., Greenwald A.S. Antibiotic-Loaded Bone Cement for Infection Prophylaxis in Total Joint Replacement. *J. Bone Joint Surg. Am., Nov* 2006; 88: 2487-2500.
50. Josefsson G, Kolmert L. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin in bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 292: 210-4.
51. Kaspar S, de V de Beer J. Infection in hip arthroplasty after a previous injection of steroid. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 454-7.
52. Kendall RW, Duncan CP, Beauchamp CP. Bacterial growth on antibiotic-loaded acrylic cement. A prospective in vivo retrieval study. *J Arthroplasty.* 1995; 10: 817-22.
53. Kendall RW, Duncan CP, Smith JA, Ngui-Yen JH. Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. A reason for caution. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 329: 273-80.
54. Klein JD, Hey LA, Yu CS, Klein BB, Coufal FJ, Young EP, Marshall LF, Garfin SR. Perioperative nutrition and postoperative complications in patients undergoing spinal surgery. *Spine.* 1996; 21: 2676-82.
55. Koval KJ, Maurer SG, Su ET, Aharonoff GB, Zuckerman JD. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma.* 1999; 13: 164-9.
56. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S, King BK. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 2003; 27: 1-9.
57. Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR Jr. Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res.* 1976; 10: 929-38.
58. Lautenschlager EP, Marshall GW, Marks KE, Schwartz J, Nelson CL. Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics. *J Biomed Mater Res.* 1976; 10: 837-45.
59. Lavernia CJ, Sierra RJ, Baerga L. Nutritional parameters and short term outcome in arthroplasty. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18: 274-8.
60. Lawson KJ, Marks KE, Brems J, Rehm S. Vancomycin vs tobramycin elution from polymethylmethacrylate: an in vitro study. *Orthopedics.* 1990; 13: 521-4.
61. Lee GC, Pagnano MW, Hanssen AD. Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 404: 226-31.
62. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1157-61.
63. Lewis G, Janna S, Bhattaram A. 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; 26: 4317-25.
64. Lidgren L. Joint prosthetic infections: a success story. *Acta Orthop Scand.* 2001; 72: 553-6.
65. Liu HT, Chiu FY, Chen CM, Chen TH. The combination of systemic antibiotics and antibiotic impregnated cement in primary total knee arthroplasty in patients of rheumatoid arthritis—evaluation of 60 knees. *J Chin Med Assoc.* 2003; 66: 533-6.
66. Lo NN, Tan JS, Tan SK, Vathsala A. Results of total hip replacement in renal transplant recipients. *Ann Acad Med Singapore.* 1992; 21: 694-8.
67. Lucke M, Schmidmaier G, Sadoni S, Wildemann B, Schiller R, Haas NP, Raschke M. Gentamicin coating of metallic implants reduces implant-related osteomyelitis in rats. *Bone.* 2003; 32: 521-31.
68. Lynch M, Esser MP, Shelley P, Wroblewski BM. Deep infection in Charnley low-friction arthroplasty. Comparison of plain and gentamicin-loaded cement. *J Bone Joint Surg Br.* 1987; 69: 355-60.
69. Maathuis PG, Neut D, Busscher HJ, van der Mei HC, van Horn JR. Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 433: 136-9.
70. Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, Baron JA, Wright J, Losina E. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 1222-8.
71. Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92,675 operations performed 1978-1990. *Acta Orthop Scand.* 1993; 64: 497-506.
72. Marin LA, Salido JA, Lopez A, Silva A. Preoperative nutritional evaluation as a prognostic tool for wound healing. *Acta Orthop Scand.* 2002; 73: 2-5.
73. McLaren AC. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 427: 101-6.
74. McQueen M, Littlejohn A, Hughes SP. A comparison of systemic cefuroxime and cefuroxime loaded bone cement in the prevention of early infection after total joint replacement. *Int Orthop.* 1987; 11: 241-3.
75. Meani E. *Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery* Springer, 2007 ISBN 354079988, 978354079987, pages: 395
76. Meding JB, Keating EM, Ritter MA, Faris PM, Berend ME. Long-term followup of posterior-cruciate-retaining TKR in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 428: 146-52.
77. Meding JB, Reddeman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, Berend ME. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 416: 208-16.
78. Miclau T, Edin ML, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Bone toxicity of locally applied aminoglycosides. *J Orthop Trauma.* 1995; 9: 401-6.
79. Montanaro L, Cavedagna D, Baldassarri L, Arciola CR. Adhesion of a *Staphylococcus aureus* strain to biomaterials does not select methicillin-resistant mutants. *New Microbiol.* 2001; 24: 57-61.
80. Moran JM, Greenwald AS, Matejczyk MB. Effect of gentamicin on shear and interface strengths of bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 1979; 141: 96-101.
81. Murzic WJ, McCollum DE. Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 299: 212-9.
82. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2005; 20(7 Suppl 3): 46-50.

83. Naylor PT, Myrvik QN, Gristina A. Antibiotic resistance of biomaterial-adherent coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci. *Clin Orthop Relat Res*. 1990; 261: 126-33.
84. Nelson CL, Evans RP, Blaha JD, Calhoun J, Henry SL, Patzakakis MJ. A comparison of gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate bead implantation to conventional parenteral antibiotic therapy in infected total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1993; 295: 96-101.
85. Neut D, van de Belt H, Stokroos I, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47: 885-91.
86. Neut D, van de Belt H, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. The effect of mixing on gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements. *Acta Orthop Scand*. 2003; 74: 670-6.
87. Nijhof MW, Dhert WJ, Fler A, Vogely HC, Verbout AJ. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2000; 52: 754-61.
88. Nijhof MW, Stallmann HP, Vogely HC, Fler A, Schouls LM, Dhert WJ, Verbout AJ. Prevention of infection with tobramycin-containing bone cement or systemic cefazolin in an animal model. *J Biomed Mater Res*. 2000; 52: 709-15.
89. Oga M, Arizono T, Sugioka Y, Naylor PT, Myrvik QN, Gristina AG. The inhibition of bacterial adhesion to a tobramycin-impregnated polymethylmethacrylate sub-stratum. *J Long Term Eff Med Implants*. 1992; 1: 321-8.
90. Oga M, Arizono T, Sugioka Y, Naylor PT, Myrvik QN, Gristina AG. The inhibition of bacterial adhesion to a tobramycin-impregnated polymethylmethacrylate sub-stratum. *J Long Term Eff Med Implants*. 1992; 1: 321-8.
91. Oga M, Arizono T, Sugioka Y. Bacterial adherence to bioinert and bioactive materials studied in vitro. *Acta Orthop Scand*. 1993; 64: 273-6.
92. Oga M, Sugioka Y, Hobgood CD, Gristina AG, Myrvik QN. Surgical biomaterials and differential colonization by *Staphylococcus epidermidis*. *Biomaterials*. 1988; 9: 285-9.
93. Penner MJ, Duncan CP, Masri BA. The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. *J Arthroplasty*. 1999; 14: 209-14.
94. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty*. 1996; 11: 939-44.
95. Petty W, Spanier S, Shuster JJ. Prevention of infection after total joint replacement. Experiments with a canine model. *J Bone Joint Surg Am*. 1988; 70: 536-9.
96. Phillips CB, Barrett JA, Losina E, Mahomed NN, Lingard EA, Guadagnoli E, Baron JA, Harris WH, Poss R, Katz JN. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85: 20-6.
97. Postak PD, Greenwald AS. Assuring cement fixation: all mixing systems are NOT the same. *Proc Am Acad Orthop Surg*. 2003; 4: 656.
98. Postak PD, Greenwald AS. The influence of antibiotics on the fatigue life of acrylic bone cement: assuring clinical structural integrity. Presented as a scientific exhibit at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2005 Feb 23-27; Washington, DC.
99. Powell DL, Whitener CJ, Dye CE, Ballard JO, Shaffer ML, Eyster ME. Knee and hip arthroplasty infection rates in persons with haemophilia: a 27 year single center experience during the HIV epidemic. *Haemophilia*. 2005; 11: 233-9.
100. Powles JW, Spencer RF, Lovering AM. Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80: 607-10.
101. Ramage G, Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials*. 2003; 24: 3221-7.
102. Richter-Hintz D, Rieker J, Rauch L, Homey B. [Sensitivity to constituents of bone cement in a patient with joint prosthesis]. *Hautarzt*. 2004; 55: 987-9. German.
103. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 844-50.
104. Sanzen L, Walder M. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci in an orthopaedic department. *J Hosp Infect*. 1988; 12: 103-8.
105. Seldes RM, Winiarsky R, Jordan LC, Baldini T, Brause B, Zodda F, Sculco TP. Liquid gentamicin in bone cement: a laboratory study of a potentially more cost-effective cement spacer. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 268-72.
106. Sharma S, Nicol F, Hullin MG, McCreath SW. Long-term results of the uncemented low contact stress total knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 1077-80.
107. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 85-91.
108. Smabrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Fumes O. Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31,745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2001. *Acta Orthop Scand*. 2004; 75: 524-32.
109. Springer BD, Lee GC, Osmon D, Haidukewych GJ, Hanssen AD, Jacofsky DJ. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 427: 47-51.
110. Starker PM, LaSala PA, Askanazi J, Todd G, Hensle TW, Kinney JM. The influence of preoperative total parenteral nutrition upon morbidity and mortality. *Surg Gynecol Obstet*. 1986; 162: 569-74.
111. Sterling GJ, Crawford S, Potter JH, Koerbin G, Crawford R. The pharmacokinetics of Simplex-tobramycin bone cement. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85: 646-9.
112. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358: 135-8.
113. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol*. 2002; 292: 107-13.
114. Stromboni M, Menguy F, Hardy P, Leparic JM, Lortat-Jacob A, Benoit J. [Total hip arthroplasty and femoral head osteonecrosis in renal transplant recipients]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2002; 88: 467-74. French.
115. Tannenbaum DA, Matthews LS, Grady-Benson JC. Infection around joint replacements in patients who have a renal or liver transplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 1997; 79: 36-43.
116. Thomes B, Murray P, Bouchier-Hayes D. Development of resistant strains of *Staphylococcus epidermidis* on gentamicin-loaded bone cement in vivo. *J Bone Joint Surg Br*. 2002; 84: 758-60.
117. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, Hanna D, Ramage G. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80: 568-72.
118. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Acta Orthop Scand*. 2000; 71: 625-9.
119. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop Scand*. 2001; 72: 557-71.
120. Verheyen CC, Dhert WJ, de Bleeck-Hogervorst JM, van der Reijden TJ, Petit PL, de Groot K. Adherence to a metal, polymer and composite by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Biomaterials*. 1993; 14: 383-91.
121. Wininger DA, Fass RJ. Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopedic infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 2675-9.
122. Yang K, Yeo SJ, Lee BP, Lo NN. Total knee arthroplasty in diabetic patients: a study of 109 consecutive cases. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 102-6.

Контактная информация

Середа А.П.

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ
Тел.: +7 (926) 555-06-46

e-mail: drsereda@gmail.com