

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.1.CLIN.1>

ORIGINAL ARTICLE
УДК 616.72-001.52-089.844

СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ СПЕЙСЕРА С КОМБИНИРОВАННЫМ УГЛЕРОДНО-СЕРЕБРЯНЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ

Л.И. Малюченко¹, Н.С. Николаев^{1,2}, В.Ю. Емельянов^{1,2}

¹Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, ул. Федора Гладкова, д. 33, г. Чебоксары, 428020, Россия
²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Московский пр-т, д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия

Резюме. *Актуальность.* Одной из самых распространённых операций при патологии коленного сустава является тотальное эндопротезирование. Перипротезная инфекция (ППИ) является серьёзным осложнением эндопротезирования сустава. *Цель исследования:* оценить среднесрочные клинические результаты применения спейсеров с покрытием линейно-цепочечным углеродом, легированным ионами серебра (ЛУП-Ag+) для лечения ППИ. *Объект и методы.* Оценка среднесрочных клинических результатов проводилась с помощью тестов функциональной и клинических шкал KSS, визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ), EQVAS, EQ-5D-5L через 2 года после операции у 31 пациента со спейсерами, покрытыми ЛУП-Ag+, и сравнивалась с результатами 31 пациента контрольной группы. *Результаты.* Среднесрочные результаты были статистически лучше в группе ЛУП-Ag+ по сравнению с контролем: по результатам клинической KSS - 90 и 69 баллов ($p = 0,002$) и функциональной KSS - 75,5 и 65 баллов ($p = 0,005$), ВАШ - 1,6 и 4,2 балла ($p < 0,001$), EQVAS - 95 и 72,5 балла ($p < 0,001$), EQ-5D-5L - 0,84 и 0,59 балла ($p = 0,008$) соответственно. *Выводы.* Комбинированное покрытие ЛУП-Ag+ позволяет улучшить среднесрочные результаты лечения ППИ коленного сустава.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, ревизионное эндопротезирование, микробные биопленки, антибиотикорезистентность, антибактериальные покрытия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Малюченко Л.И., Николаев Н.С., Емельянов В.Ю. Среднесрочные результаты лечения перипротезной инфекции коленного сустава с применением спейсера с комбинированным углеродно-серебряным антибактериальным покрытием. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(1):47-54. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.1.CLIN.1>

TREATMENT OF PERIPROSTHETIC KNEE JOINT INFECTION USING A SPACER WITH A MIXED CARBON-SILVER ANTIBACTERIAL COATING IN THE MEDIUM TERM

Leonid I. Malyuchenko¹, Nikolay S. Nikolaev^{1,2}, Vladimir Yu. Emel'yanov^{1,2}

¹Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis, 33, Fedora Gladkova str., Cheboksary, 428020, Russia
²I.N. Ulyanov Chuvash State University, 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia

Abstract. *Relevance.* Total endoprosthesis is one of the most common operations for knee pathology. A major complication of joint replacement surgery is periprosthetic infection (PPI). In this work, we looked at the mid-term clinical outcomes of using spacers coated with linear chain carbon doped with silver ions (LC-Ag+) to treat PJI. *Object and methods.* The mid-term clinical results of 31 patients with LUP-Ag+ coated spacers were compared to 31 control patients groups utilizing tests of the functional and clinical scales KSS, visual analogue pain scale (VAS), EQVAS, and EQ-5D-5L 2 years following surgery. *Results.* According to the clinical questionnaire, the LC-Ag+ group's mid-term outcomes were statistically better than the control group's for clinical KSS 90 vs. 69 points ($p = 0.002$) and functional KSS - 75.5 vs. 65 points ($p = 0.005$), VAS - 1.6 vs. 4.2 points ($p < 0.001$), EQVAS - 95 vs. 72.5 points ($p < 0.001$), EQ-5D-5L - 0.84 vs. 0.59 points ($p = 0.008$), respectively. *Conclusions.* The combination LC-Ag+ coating increases the mid-term effects of PPI treatment.

Keywords: periprosthetic infection, revision knee replacement, microbial biofilms, antibiotic resistance, antibacterial coatings.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Malyuchenko L.I., Nikolaev N.S., Emel'yanov V.Yu. Treatment of periprosthetic knee joint infection using a spacer with a mixed carbon-silver antibacterial coating in the medium term. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(1):47-54. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.1.CLIN.1>

Введение

Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) стало стандартом лечения пациентов с терминальной стадией дегенеративной патологии коленного сустава (КС) [1]. Ежегодно мы наблюдаем рост количества оперативных вмешательств по ТЭКС по всему миру, по прогнозам экспертов общее количество выполненного первичного протезирования вырастет на 176% и к 2040 г. составит 1,22 млн операций в год [2].

С увеличением числа операций растёт и количество осложнений после ТЭКС. Нескорректированный риск развития перипротезной инфекции (ППИ) после первичного ТЭКС составляет 0,74% и 1,38% после 1 года и 5 лет соответственно [3], а риск рецидива инфекции увеличивается до 30% в сложных случаях после ревизионных операций на КС [4-5]. Таким образом, в среднесрочном периоде происходит увеличение количества ППИ почти в два раза. В настоящее время золотым стандартом лечения хронической ППИ коленного сустава является двухэтапное ревизионное эндопротезирование [6].

В концепции двухэтапного эндопротезирования любые оставшиеся после первого этапа бактерии должны быть полностью удалены механически и антибиотикотерапией. Для этого используется дебридмент и лаваж коленного сустава, дополненная системная терапия и использование спейсеров с цементом, содержащих депо антибиотиков и оказывающих местное антибактериальное действие. Первичный имплантат при ТЭКС заменяется на временный спейсер. Без создания длительно существующего депо антибиотика спейсер становится инородным телом, которое может повторно колонизироваться бактериями с образованием биопленок. Цемент с местными антибактериальными агентами способен создавать локальную терапевтическую концентрацию антибиотика, которая может сохраняться в тканях от 2 до 6 недель и обеспечивать среднесрочную и долгосрочную защиту от инфекции. Кроме того, необходимо предотвращать формирование биопленок, в которых бактерии обладают резистентностью к антибиотикам [7-9]. Данную проблему успешно решает дополнительная модификация покрытия поверхности спейсеров галогенами и металлами с антимикробной активностью, которые способны оказывать длительное антибактериальное действие и предотвращать формирование биопленок [10]. Учитывая недостатки покрытия имплантатов чистыми металлами, такие как недостаточная прочность и токсичность, всё большую популярность приобретают различные композиционные покрытия с металлами. У микроорганизмов, как правило, отсутствует резистентность к биокomпозитным материалам. Поэтому использование композиционных материалов с анти-

бактериальными свойствами для покрытия имплантатов при протезировании является перспективным направлением в лечении и профилактике инфекционных осложнений при ТЭКС [11-13].

Пожалуй, самым популярным антибактериальным покрытием эндопротезов является серебро, которое применяется как при первичной артропластике, так и в покрытии спейсеров, используемых для лечения перипротезной инфекции [14, 15]. Тапальский Д.В. с соавт. (2019) показал высокую антибактериальную активность и хорошие краткосрочные клинические результаты при использовании титановых металлоконструкций с композиционным покрытием углерода и серебра для остеосинтеза [16]. Поэтому целью нашего исследования была оценка среднесрочных клинических результатов при применении композиционного покрытия на основе двумерно упорядоченного линейно-цепочечного углерода и серебра на спейсерах при лечении перипротезной инфекции после ТЭКС.

Объект и методы

Синтез двумерно упорядоченного линейно-цепочечного углеродного покрытия, легированного азотом и ионами серебра (ЛУП-Ag+), проводился на базе лаборатории ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» методом термического испарения и ионным распылением углерода и серебра в виде ионов Ag+ в потоке ионов аргона с их конденсацией на поверхности титановых имплантатов и формированием пленки ЛУП-Ag+ по методике, описанной ранее [17]. Верификация полученной поверхности осуществлялась с помощью Рамановской спектроскопии (HoribaYobinYvonT64000).

Предварительно были проведены доклинические исследования биологической совместимости и антибактериальной активности, а также устойчивости к механическим воздействиям получаемых покрытий ЛУП-Ag+. Для этого использовались титановые пластины размером 50×50×0,5 мм с нанесённым покрытием ЛУП-Ag+ для исследования антибактериальной активности и устойчивости к механическим воздействиям и 2,5×50×0,5 мм с нанесённым покрытием ЛУП-Ag+ для определения антибиопленочной активности соответственно, и титановые пластины без нанесения углеродного покрытия в качестве контроля.

Антибактериальную активность и дистанцию ингибирования роста микроорганизмов высвобождающимся серебром проводили с помощью двухслойного агарового метода. Предварительно титановые пластины с покрытием ЛУП-Ag+ промывали в дистиллированной воде 15 мин при комнатной температуре, затем стерилизовали сухим горячим воздухом температурой 160 °С в течение 60 мин.

Затем пластины остужали до комнатной температуры и помещали на поверхность застывшего в 90-мм полистироловых чашках Петри агара Мюллера-Хинтона (Mueller Hinton II Agar, BD BBL, США). После этого сверху дополнительно, равномерным вторым слоем покрывая титановую пластину, добавляли агар Мюллера-Хинтона в объёме 8,3 мл; 14,6 мл и 27,6 мл, что, в итоге, при застывании приводило к формированию слоя агара над пластиной толщиной 1, 2 и 4 мм соответственно. Предварительно выращенную на питательном агаре (Nutrient Agar, M001, Hi Media, Индия) суспензию инокулята *P. aeruginosa* (ATCC 27853) в изотоническом растворе хлорида натрия с оптической плотностью 0,5 по Мак-Фарланд (приблизительно 10^7 - 10^8 КОЕ/мл) наносили в виде мазка на всю поверхность приготовленной культуры агара с пластинами и инкубировали при 35 °С в течение 18 часов, после чего оценивалось наличие и интенсивность роста микроорганизмов.

Непосредственную контактную антибактериальную активность поверхности оценивали с помощью индустриального стандарта JIS Z2801: 2010 и ISO 22196. Для этого отмытые, высушенные и стерилизованные титановые пластины с покрытием ЛУП-Ag+ и без помещали в 90-мм стерильные стеклянные чашках Петри, на которые наносили 0,4 мл инокулята с оптической плотностью 0,5 по Мак-Фарланд (приблизительно 10^7 КОЕ/мл) культуры *S.aureus* (ATCC 25923), или *E.faecalis* (ATCC 29212) или антибиотикорезистентный изолят *P.aeruginosa* (P-142, Минск), выделенный от пациента с посттравматическим остеомиелитом, накрывали куском стерильной пленки и инкубировали при 35 °С в течение 24 часов. Далее инокулят с поверхности пластин смывался в 10 мл среды, содержащие соевоказеиновый гидролизат, лецитин и полисорбат (SCDLP), проводили 10-кратное серийное разведение полученного раствора и посев на чашки Петри с агаром для подсчёта жизнеспособных бактерий. Планшеты инкубировались при 35 °С в течение 48 часов, после чего подсчитывались КОЕ (колониальнообразующие единицы) в образце и контроле.

Бактерицидную активность исследуемого материала определяли путём оценки снижения количества бактериальных клеток в каждой чашке по формуле:

$$N = ((C1 + C2 + C3) * D) / 3,$$

где N – среднее количество микробных клеток для серии образца, C1, C2, C3 – количество колоний на чашке для каждого из образцов в серии, D – фактор разведения.

Уровень антимикробной активности для опытных образцов рассчитывался по формуле:

$$R = \log(N_k / N_T),$$

где R – уровень антимикробной активности, N_k – среднее количество микробных клеток для серии контрольных образцов, N_T – среднее количество микробных клеток для серии опытных образцов.

Индекс бактерицидности рассчитывался по формуле:

$$I = ((N_k - N_T) / N_k) \times 100\%,$$

где I – индекс бактерицидности, N_k – среднее количество микробных клеток для серии контрольных образцов, N_T – среднее количество микробных клеток для серии опытных образцов.

Определение устойчивости антибактериальных покрытий к механическим воздействиям выполняли путем отмытки пластин 100 мл в дистиллированной воде в присутствии 15-20 г абразива (наполнитель для галтовки ОТЕС Н0/050, ОТЕС, Германия) в орбитальном шейкере-инкубаторе ES-20 (BioSan, Латвия) при 150 об./мин при температуре 35 °С в течение 96 часов. После этого пластины стерилизовали сухим горячим воздухом температурой 160 °С в течение 60 мин и определяли бактерицидную активность поверхности по стандартам JIS Z2801: 2010 и ISO 22196.

Оценку защитного эффекта ЛУП-Ag+ в отношении формирования микробных биоплёнок проводили с использованием клинических изолятов с множественной антибиотикорезистентностью *S.aureus* (43431 и 43520, Санкт-Петербург) и *P.aeruginosa* (P-142, Минск) с высокой способностью к формированию биоплёнок, выделенных от пациентов с инфекциями костной ткани. Титановые пластины с ЛУП-Ag+ и без покрытия помещали в стеклянные центрифужные пробирки и проводили стерилизацию воздушным методом при 160 °С в течение 60 мин. Далее в пробирки добавляли 10 мл триптон-соевого бульона (Tryptic Soy Broth, BD BBL, США) и 50 мкл суспензии микроорганизмов с оптической плотностью 0,5 по Мак-Фарланду (приблизительно 10^5 КОЕ/мл) и культивировали в шейкере-инкубаторе при 100 об./мин и 35 °С в течение 24 часов. По истечении времени пластины вынимались из пробирок, промывались дистиллированной водой, высушивались в термостате и окрашивались 0,1% раствором кристаллического фиолетового, после чего производилась оценка площади окрашенных биопленок на пластинах в % при увеличении $\times 100$ с помощью программы Image J 1.54d. Кроме того, производилась экстракция красителя с биопленок путём помещения пластин в 10 мл 96% этанола на 24 часа при 44 °С для определения массы красителя и, следовательно, биоплёнок. У полученного окрашенного раствора определяли оптическую плотность на микропланшетном ридере Infinite M200 (TECAN, Швейцария) при длине волны 540 нм, которую сравнивали с плотностью стан-

дартно разведённого кристаллического фиолетового, и рассчитывали массу биоплёнок по формуле:

$$m = (V*(C_1 + C_2 + C_3 - F_1 - F_2 - F_3))/3,$$

где m – масса кристаллического фиолетового, поглощённого биопленкой, мкг; V – объём отмывочного раствора, мл; C_1 , C_2 и C_3 – концентрации красителя в отмывочных растворах серии опытных образцов, мкг/мл; F_1 , F_2 и F_3 – концентрации красителя в отмывочных растворах серии контрольных образцов, мкг/мл.

Изучение биологической совместимости ЛУП-Ag+ покрытий проводилось с использованием культуры клеток человека линии HaCAT (кератиноциты) и первичной культуры клеток кожи крыс линии Wistar. После разморозки HaCAT-клетки культивировали в стерильных полипропиленовых флаконах 15 мл, с 10 мл в среде для культивирования, состоящей из DMEM/F-12 (11039 GIBCO); пенициллина 100 Ед/мл, стрептомицина 100 мкг/мл, амфотерицина в 0,25 мкг/мл и 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотке (Hi Clone Inc) в инкубаторе при 37 °С, 5% CO₂ и 90% влажности воздуха. Первичную культуру фибробластов кожи выделяли из спинных участков кожи крыс методом первичных эксплантов. Фибробласты культивировали в среде для культивирования, состоящей из DMEM/F-12 (11039 GIBCO); пенициллина 100 Ед/мл; стрептомицина 100 мкг/мл; амфотерицина в 0,25 мкг/мл и 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотке (Hi Clone Inc) в инкубаторе при 37 °С, 5% CO₂ и 90% влажности воздуха. При достижении 70% конfluence проводился пассаж клеток с использованием 0,05% раствора трипсина в 0,5 мм ЭДТА, коэффициент разведения при пассаже брался 1:5, всего проводилось 5-7 пассажей.

При получении необходимого количества клеток они трипсинизировались, пересеивались в 6-луночные полистироловые планшеты (TissueculturePlate 6-WellFlatBottomCell+, Sarstedt, Германия), покрытые или не покрытые ЛУП-Ag+, по 350 тысяч клеток на ячейку, и помещались в инкубатор при 37 °С, 5% CO₂ и 90% влажности воздуха. Для каждого типа покрытий использовалось 3 лунки. Планшеты с покрытиями перед проведением исследований дополнительно стерилизовались этиленоксидным методом. Через 24 часа оценивали морфологию клеток и структуру монослоя с использованием инвертированного микроскопа Leica DM IL (Leica Microsystems, Германия) при увеличении ×150.

Открытое проспективное когортное клиническое исследование проводилось в 2017-2021 гг. на 62 пациентах с ППИ коленного сустава в ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары). В исследовании участвовало 39 (53%) женщин и 23 (47%) мужчины, разделённых поровну на основ-

ную и контрольную группы. Диагностика инфекции осуществлялась согласно критериям EBJIS [18]. В основной группе пациентов с ППИ использовался спейсер с покрытием ЛУП-Ag+ КС (доля мужчин составляла 38,7%, женщин – 61,3%, средний возраст – 64,9±6,4 года), в контрольной группе использовался обычный стандартный спейсер без напыления (доля мужчин – 35,5%, женщин – 64,5%, средний возраст – 67,5±8,1 года). Лечение ППИ проходило методом двухэтапного эндопротезирования. Цель первого этапа – санация сустава с использованием спейсера в сочетании с механической обработкой патологических тканей. На втором этапе после купирования инфекции и оценки клинико-лабораторных показателей производилась установка постоянного эндопротеза. Все пациенты получали этиотропную антибиотикотерапию. Интервал между двумя этапами реэндопротезирования составлял 81,0±37,0 дня.

В ходе исследования проводилась сравнительная оценка выраженности болевого синдрома, качества жизни и функции суставов (на основе оценочных шкал) и лабораторных показателей: уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), Д-димера, прокальцитонина, пресепсина, содержания нейтрофилов и цитоз пунктата до и после лечения. Оценка результатов лечения проводилась непосредственно до первого этапа операции, до второго этапа (примерно через 3 месяца после первой операции), а функциональные результаты – дополнительно в среднесрочном периоде через 2 года после второго этапа лечения. Пациенты были разделены на основную и контрольную группы: к основной группе отнесены пациенты с ППИ, которым установлен артикулирующий спейсер с двумерно упорядоченным линейно-цепочечным углеродом, легированным серебром; к группе контроля, где использовался традиционный артикулирующий спейсер с антибиотиками.

Для оценки функциональных результатов до первого этапа, второго этапа и в среднесрочном периоде через 2 года после второго этапа использовалась оценочная шкала общества коленного сустава клинических и функциональных показателей-Clinical and Function Knee Society Score (клиническая KSS, функциональная KSS), визуально-аналоговая шкала боли (VAS боль). Европейский опросник оценки качества жизни 5D-5L и визуально-аналоговой шкалы – European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D-5L, EQVAS) применялись только после лечения в краткосрочном периоде, поскольку исходные предоперационные показатели качества жизни не отличались и были на низком уровне.

Статистический анализ. При правильном распределении данные приводили как среднее арифметическое, а также нижнюю и верхнюю границы доверительного интервала (ДИ 95%), достовер-

ность отличий между группами оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни, данных в динамике – по критерию Вилкоксона. Значение $p < 0,05$ принималось как статистически значимое. Вероятность влияния покрытия ЛУП-Ag+ на возникновение инфекции рассчитывалась с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Результаты

По результатам Рамановской спектроскопии определялись широкая полоса в области 1450–1700 см⁻¹, характерная для sp² связей линейно-цепочечного углеродного покрытия. Оценка антибактериальной активности двухслойным агаровым методом показала отсутствие роста *P.aeruginosa* в образце с толщиной агара 1 мм только над поверхностью пластины. Поверхность ЛУП-Ag+ показала контактную антибактериальную активность *S.aureus*, *E.faecalis* и *P.aeruginosa* со значениями R и I (%): 1,88% и 98,7%, 2,01% и 99,0%, 1,88% и 98,9% соответственно. После механического воздействия абразива показатели R и I (%) сохранялись для *S.aureus*, *E.faecalis* и *P.aeruginosa* на уровне 1,80% и 98,4%, 1,89% и 98,7%, 1,78% и 98,3% соответственно. Применение ЛУП-Ag+ снижало площадь формирования биопленок *P.aeruginosa* с 10,4% до 0%, а также массу красителя, сорбированного биопленкой, с 2,75 мкг/см² до 0,06 мкг/см² – также, как и *S.aureus* – с 5,2% до 0%. При тестировании биологической совместимости *in vitro* фибробласты и кератиноциты одинаково хорошо прикреплялись к пластиковой поверхности планшета с покрытием ЛУП-Ag+ и без него с конfluenceностью клеток 80–90% для фибробластов и 90–100% для HaCaT-клеток, при подсчёте количества HaCaT-клеток или фибробластов на единицу

площади не было выявлено статистически значимых различий.

Результаты исходных лабораторных показателей пациентов представлены в таблицах 1 и 2.

По исходным лабораторным показателям крови перед первым и вторым этапом лечения СРБ был меньше в опытной группе – 0,035 (0,02–0,076) и 190 (174–190) по сравнению с контрольной группой – 0,04 (0,020–0,064) и 200 (200–205) соответственно. Содержание пресепсина было также меньше в опытной группе перед первым и вторым этапом лечения ППИ (табл. 1). В группах лечения были сопоставимы и лабораторные показатели состава пунктата сустава (табл. 2).

Частота рецидивов после первого этапа составила в группе ЛУП-Ag+ 3,1% (1 из 31) против 16,1% (5 из 31) в контрольной группе ($\chi^2 = 2,96$, $p = 0,086$). Частота рецидивов после второго этапа составила в экспериментальной группе 0% (0 из 30) против 15,2% (3 из 26) в группе контроля, $\chi^2 = 3,66$, $p = 0,056$. Всего в группе ЛУП-Ag+ рецидив ППИ после первого и второго этапов ревизионного эндопротезирования зарегистрирован у 1 пациента (3,1%), в контрольной группе – у 8 пациентов (25,8%), ($\chi^2 = 6,37$, $p = 0,012$).

Посев был положительным у 51 из 62 пациентов, у одного пациента высеяно 3 возбудителя: *S.aureus*, *P.aeruginosa*; *E.faecalis*. Основным высеваемым микроорганизмом был *S.aureus* – 17 (33,3%), коагулазо-негативный *Staphylococcus* – 15 (29,4%), *Streptococcus* 8 (15,7%), *E.faecalis* – 4 (7,8%), *S.epidermidis* – 4 (7,8%), грамотрицательные бактерии – 5 (9,8%) (табл. 3).

Таблица 1. Показатели общего анализа крови в группах с ППИ КС

Table 1. Indicators of the general blood test in groups with periprosthetic knee joint infection

Показатель, единицы измерения		О (n = 31), среднее (ДИ 95%)	К (n = 31), среднее (ДИ 95%)	p O vs K*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	I	7,95 (6,75–10,35)	8,5 (6,61–10,43)	0,894
	II	6,48 (5,99–7,51)	6,78 (5,67–7,72)	0,663
СОЭ*, мм/ч	I	55 (34–75)	50 (30–75)	0,757
	II	24 (15–32)	23 (15–35)	0,853
Гемоглобин, г/л	I	117 (111–129)	119 (110–131)	0,949
	II	123 (117–129)	117 (111–132)	0,139
Эритроциты, ×10 ¹² /л	I	4,22 (3,91–4,7)	4,39 (4,1–4,73)	0,159
	II	4,42 (4,04–4,82)	4,27 (4,16–4,63)	0,443
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	I	300 (275–431)	365 (297–446)	0,128
	II	276 (249–322)	259 (212–339)	0,544
СРБ*, мг/л	I	40,9 (8,3–114)	50,15 (20,8–89,2)	0,639
	II	4,7 (3,9–8,2)	6,5 (4,5–16,0)	0,047*
Прокальцитониннг/мл	I	0,04 (0,02–0,076)	0,04 (0,020–0,064)	0,587
	II	0,02 (0,02–0,03)	0,023 (0,02–0,034)	0,252
Пресепсин, пг/мл	I	300 (242–300)	319 (298–450)	0,024*
	II	190 (174–190)	200 (200–205)	< 0,001*

Примечание: перед первым этапом – I, перед вторым этапом – II. Основная группа – О, Контрольная группа – К, с-реактивный белок, (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Сравнение опытной и контрольной группы – O vs K. * – достоверность различий $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели воспаления в пунктатах коленного сустава
Table 2. Indicators of inflammation in knee joint punctates

Показатель, единицы измерения		О (n = 31), среднее (ДИ 95%)	К (n = 31), среднее (ДИ 95%)	p O vs K*
Цитоз, кл ×103/л	I	15000 (4500-50000)	15625 (6270-43750)	0,816
	II	160 (65-350)	250 (90-625)	0,035*
Нейтрофилы,%	I	91 (82-96)	91 (88-95)	0,848
	II	12 (12-38)	12 (12-78)	0,251
Лимфоциты,%	I	5 (2-14)	5 (3-8)	0,508
	II	78 (52-78)	78 (17-78)	0,251
Моноциты,%	I	3 (2-5)	3 (2-5)	0,997
	II	10 (10-10)	10 (5-10)	0,089

Примечание: перед первым этапом - I, перед вторым этапом - II. Основная группа - О, Контрольная группа - К. Сравнение основной и контрольной группы - О vs К. * - достоверность различия p < 0,05.

Таблица 3. Микроорганизмы, высеваемые из пунктата КС при ППИ
Table 3. Microorganisms seeded from the knee joint punctate in periprosthetic infection

Микроорганизм	Количество наблюдений, n (%)
Нет роста	11
Streptococcus	8 (15,7%)
Enterococcus	4 (7,8%)
Staphylococcus aureus	17 (33,3%)
Коагулазо-негативные Staphylococci	15 (29,4%)
Staphylococcus epidermidis	4 (7,8%)
Грамотрицательные бактерии	5 (9,8%)

Функциональные результаты клинической KSS, функциональной KSS и VAS боли были лучше уже перед вторым этапом в опытной группе по сравнению с контрольной: 50 (37-50) в сравнении с 45 (31-45); 35 (35-45) в сравнении с 35 (35-35) и 5,2 (4,2-6,2) в сравнении с 6,0 (4,3-7,7) соответственно; с большей достоверной разницей через 2 года после операции: 90 (74-95) в сравнении с 69,5 (30-84); 75 (71-95) в сравнении с 65 (47-83) и 1,6 (0,6-2,6) в сравнении с 4,2 (1,3-7,1) балла соответственно (табл. 4).

В среднесрочном послеоперационном периоде показатели EQ VAS и EQ-5D-5L были также достоверно лучше в опытной группе: 95 (90-95) в сравнении с 72,5 (50-90), 0,84 (0,67-1) в сравнении с 0,59 (0,29-0,89) соответственно (табл. 5).

Таблица 4. Функциональное состояние КС в динамике в группах исследования
Table 4. Functional state of the knee joint in dynamics in the study groups

Показатель, единицы измерения		О (n = 31), среднее (ДИ 95%)	К (n = 31), среднее (ДИ 95%)	O vs K*, P
Клиническая KSS, баллы	I	32 (32-35)	32 (32-35)	0,946
	II	50 (37-50)	45 (31-45)	0,046*
	III	90 (74-95)	69,5 (30-84)	0,002*
Функциональная KSS, баллы	I	30 (30-30)	30 (0-30)	0,966
	II	35 (35-45)	35 (35-35)	0,047*
	III	75 (71-95)	65 (47-83)	0,005*
ВАШ боль, балл	I	8,8 (7,9-9,7)	9,1 (7,6-10)	0,556
	II	5,2 (4,2-6,2)	6,0 (4,3-7,7)	0,080
	III	1,6 (0,6-2,6)	4,2 (1,3-7,1)	< 0,001*

Примечание: перед первым этапом - I, перед вторым этапом - II, Через 2 года после II этапа - III. Основная группа - О, Контрольная группа - К. Сравнение основной и контрольной группы - О vs К. * - достоверность различия p < 0,05.

Таблица 5. Функциональное состояние КС через 2 года после второго этапа лечения
Table 5. Functional state of the knee joint 2 years after the second stage of treatment

Показатель, единицы измерения	О (n = 31), среднее (ДИ 95%)	К (n = 31), среднее (ДИ 95%)	O vs K*, P
EQVAS, баллы	95 (90-95)	72,5 (50-90)	< 0,001*
EQ-5D-5L, баллы	0,84 (0,67-1)	0,59 (0,29-0,89)	0,008*

Примечание: основная группа - О, контрольная группа - К. Сравнение основной и контрольной группы - О vs К. * - достоверность различия p < 0,05.

Обсуждение

В литературе имеется большое количество данных об эффективности применения серебряных покрытий при первичном протезировании для профилактики ППИ, но мало данных об использовании такого покрытия для лечения перипротезной ин-

фекции [19]. Сообщалось о хорошей эффективности покрытия серебром систем для интрамедуллярного артродеза для лечения ППИ [20]. Наиболее частым побочным эффектом серебряных антибактериальных покрытий протезов была аргирия [21]. Причём в большинстве случаев было отмечено отсутствие

системной аргирии при высокой частоте локальной аргирии [22]. Такой локальный эффект также может являться дополнительным фактором, влияющим на долгосрочные функциональные результаты, что требует дополнительных исследований для подтверждения. Серебро из нашего комбинированного покрытия ЛУП-Ag+, как было показано, содержит оптимальную концентрацию, высвобождается локально только в бактерицидных концентрациях и поэтому не приводит к аргиозу [16].

Наше исследование показало улучшение среднесрочных функциональных результатов лечения ППИ КС при дополнительном применении покрытия протезов серебром в виде комплексного соединения ЛУП-Ag+. Отсутствие статистической значимости различий функциональных результатов после первого этапа можно объяснить малым количеством наблюдений. Частота рецидивов при этом была сравнима с литературными данными, где после первого и второго этапа частота варьировалась от 11,2–16,2% и 12,8–23% соответственно [23–25]. Однако после второго этапа даже при небольшом количестве наблюдений отмечалось статистически значимое улучшение функциональных результатов, что может указывать на значимость не только антибактериальных эффектов серебра, но и биосовместимости покрытия имплантатов для более успешного лечения ППИ, меньшую иммунологическую реактивность к инородному телу. Использование нашего комбинированного серебряного покрытия

на имплантатах для бесцементной фиксации позволит уменьшить бактериальную адгезию и увеличить остеокондуктивность, поскольку ЛУП-Ag+ покрытие дополнительно обладает биосовместимыми свойствами [26]. Кроме того, благодаря антибактериальному действию серебра происходит более полная элиминация возбудителя, на что указывают низкие значения уровня цитокаина синовиальной жидкости, СРБ и пресепсина в основной группе, что также может влиять на среднесрочные функциональные результаты, качество жизни по опросникам EQ VAS, EQ-5D-5L, более низкий болевой синдром по ВАШ, лучшие показатели клинической и функциональной KSS. Уровень С-реактивного белка и лейкоцитов крови при применении ЛУП-Ag+ был сравним с результатами применения чистого серебряного напыления другими исследователями [27].

Выводы

Высокая антибиоплёночная активность ЛУП-Ag+ покрытия, показанная в доклинических исследованиях, полностью подтверждается в клиническом исследовании со статистически значимо хорошими результатами вплоть до среднесрочного периода наблюдения. Использование комбинированного покрытия ЛУП-Ag+ позволяет не только предотвратить повторную колонизацию имплантатов микроорганизмами и ППИ, но, возможно, за счёт лучшей биосовместимости достигнуть более значимых функциональных результатов.

Литература [References]

- Karachalios T, Komnos GA. Individualized surgery in primary total knee arthroplasty. *EFORT Open Rev.* 2020;5(10):663-671. Published 2020 Oct 26.
- Shichman I, Roof M, Askew N, Nherera L, Rozell JC, Seyler TM, et al. Projections and Epidemiology of Primary Hip and Knee Arthroplasty in Medicare Patients to 2040-2060. *JB JS Open Access.* 2023 Feb 28;8(1):e22.00112.
- Kurtz SM, Lau EC, Son MS, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are we winning or losing the battle with periprosthetic joint infection: trends in periprosthetic joint infection and mortality risk for the medicare population. *J Arthroplasty.* 2018;33(10):3238-45. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.05.042>
- Lee SS, Kim IS, Moon YW. Clinical Outcomes and Infection Rates Following Revision Total Knee Arthroplasty: Aseptic Failure versus Septic Failure. *Clin Orthop Surg.* 2023 Aug;15 (4):574-580.
- Theil C, Schneider KN, Gosheger G, Schmidt-Braekling T, Ackmann T et al. Revision TKA with a distal femoral replacement is at high risk of reinfection after two-stage exchange for periprosthetic knee joint infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(3):899-906. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06474-2>.
- Karachalios T, Komnos GA. Management strategies for prosthetic joint infection: long-term infection control rates, overall survival rates, functional and quality of life outcomes. *EFORT Open Rev.* 2021 Sep 14;6(9):727-734.
- Hsieh PH, Chang YH, Chen SH, Ueng SW, Shih CH. High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res.* 2006;24(8):1615-21. <https://doi.org/10.1002/jor.20214>
- Steadman W, Chapman PR, Schuetz M, Schmutz B, Trampuz A, Tetsworth K. Local Antibiotic Delivery Options in Prosthetic Joint Infection. *Antibiotics (Basel).* 2023 Apr 14;12(4):752.
- Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop.* 2009;80(2):193-7.
- Fink B, Vogt S, Reinsch M, Büchner H. Sufficient release of antibiotic by a spacer 6 weeks after implantation in two-stage revision of infected hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3141-7.
- Тапальский Д.В., Осипов В.А., Сухая Г.Н., Ярмоленко М.А., Рогачев А.А., Рогачев А.В. Биосовместимые композиционные антибактериальные покрытия для защиты имплантатов от микробных био пленок. *Проблемы здоровья и экологии.* 2013;2(36):129-134. Tralskiy D.V., Osipov V.A., Sukhaya G.N., Yarmolenko M.A., Rogachiov A.A., Rogachiov A.V. Biocompatible composite antibacterial coatings for protection of implants against microbial biofilms. *Health and Ecology Issues.* 2013;2(36):129-134. (In Russ).
- Хон В.Э., Загородний Н.В., Мамонов В.Е., Гласко Е.Н., Петракова Н.В., Шальнев и др. Исследование биосовместимости и антибактериальных свойств серебряносодержащего трикальцийфосфата in vivo. *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова.* 2014;21(3):56-61. Khon V.E., Zagorodny N.V., Mamonov V.E., Glasko E.N., Petrakova N.V., Shal'nev et al. Study of Biocompatibility and Antibacterial Properties of Argentum-Tricalcium Phosphate In Vivo. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2014;21(3):56-61. (In Russ).

- 13 Kose N., Otuzbir A., Peksen C. et al. Silver ion-doped calcium phosphate-based ceramic nanopowder-coated prosthesis increased infection resistance. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013;471(8):2532-2539.
- 14 Балгазаров С.С., Рамазанов Ж.К., Абилов Р.С., Моршан А.В., Атеpileва А.М., Крикливый А.А. Применение имплантов с напылением меди и серебром при перипротезной инфекции коленного сустава. *Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan.* 2021;1:43-47. Balgazarov S.S., Ramazanov Z.K., Abilov R. S., Moroshan A.V., Atepileva A.M., Krikliiviy A.A. Copper and Silver Plated Implants for Periprosthetic Knee Infection. *Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan.* 2021;1:43-47. (In Russ).
- 15 Fiore M, Sambri A, Zucchini R, Giannini C, Donati DM, De Paolis M. Silver-coated megaprosthesis in prevention and treatment of peri-prosthetic infections: a systematic review and meta-analysis about efficacy and toxicity in primary and revision surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021;31(2):201-220.
- 16 Тапальский Д.В., Николаев Н.С., Овсянкин А.В., Кочаков В.Д., Головина Е.А., Матвеевков М.В. и др. Покрытия на основе двумерно упорядоченного линейно-цепочечного углерода для защиты титановых имплантатов от микробной колонизации. *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(2):111-120. Tapalski D.V., Nikolaev N.S., Ovsyankin A.V. et al. Coatings Based on Two-Dimensionally Ordered Linear Chain Carbon for Protection of Titanium Implants from Microbial Colonization. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2019;25(2):111-120. (In Russ).
- 17 Николаев Н.С., Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Алексеева А.В. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России.* 2019; 25(4):98-108. Nikolaev N.S., Lyubimova L.V., Pchelova N.N., et al. Treatment of Periprosthetic Infection with Silver-Doped Implants Based on Two-Dimensionally Ordered Linear Chain Carbon. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2019; 25(4):98-108. (In Russ).
- 18 McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M et al. The EBJS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021;103-B(1):18-25.
- 19 Fiore M, Sambri A, Zucchini R, Giannini C, Donati DM, De Paolis M. Silver-coated megaprosthesis in prevention and treatment of peri-prosthetic infections: a systematic review and meta-analysis about efficacy and toxicity in primary and revision surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021;31(2):201-220.
- 20 Alt V, Heiss C, Rupp M. Treatment of a Recurrent Periprosthetic Joint Infection with an Intramedullary Knee Arthrodesis System with Low-Amount Metallic Silver Coating. *J Bone Jt Infect.* 2019 Apr 20; 4(3):111-114.
- 21 Li H, Wang D, Zhang W et al. Potential side effects of antibacterial coatings in orthopaedic implants: A systematic review of clinical studies. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1111386. Published 2023 Feb 9.
- 22 Wyatt MC, Foxall-Smith M, Robertson A, Beswick A, Kieser DC, Whitehouse MR. The use of silver coating in hip megaprotheses: a systematic review. *HIP International.* 2019;29(1):7-20.
- 23 Павлов В.В., Петрова Н.В., Шералиев Т.У. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(4):109-116. Pavlov V.V., Petrova N.V., Sheraliev T.U. Two-Stage Treatment of Periprosthetic Infection: Mid-Term Results. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2019;25(4):109-116. (In Russ).
- 24 Kildow BJ, Springer BD, Brown TS, Lyden ER, Fehring TK, Garvin KL. Long Term Results of Two-Stage Revision for Chronic Periprosthetic Knee Infection: A Multicenter Study. *J Arthroplasty.* 2022;37(6S):S327-S332.
- 25 Goud A.L., Harlianto N.I., Ezzafafi S. et al. Reinfection rates after one- and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143:829-838.
- 26 Diez-Escudero A, Hailer NP. The role of silver coating for arthroplasty components. *Bone Joint J.* 2021;103-B(3):423-429.
- 27 Zajonz D., Birke U., Ghanem M. et al. Silver-coated modular Megaendoprotheses in salvage revision arthroplasty after periimplant infection with extensive bone loss - a pilot study of 34 patients. *BMC MusculoskeletDisord.* 2017;18:383.

Авторская справка

Малюченко Леонид Игоревич

Врач травматолог-ортопед, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования.
ORCID 0000-0003-4199-7954; leonidmalyuchenko@icloud.com
Вклад автора: сбор и обработка материала, дизайн исследования, написание текста.

Николаев Николай Станиславович

Д-р мед. наук, профессор РАН, главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова.
ORCID 0000-0002-1560-470X SPIN 8723-9840; nikolaevns@mail.ru
Вклад автора: концепция, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Емельянов Владимир Юрьевич

Канд. мед. наук, методист, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
ORCID 0000-0003-1720-1741; emelyanovv@orthoscheb.ru
Вклад автора: перевод с английского языка, редактирование текста.

Author's reference

Leonid I. Malyuchenko

Traumatologist-orthopedist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty.
ORCID 0000-0003-4199-7954; leonidmalyuchenko@icloud.com
Author's contribution: collecting and processing material, research design, writing text.

Nikolay S. Nikolaev

Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov.
ORCID 0000-0002-1560-470X SPIN 8723-9840; nikolaevns@mail.ru
Author's contribution: the concept, approval of the final version of the article for publication.

Vladimir U. Emelianov

Cand. Sci. (Med.), methodologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov.
ORCID 0000-0003-1720-1741; emelyanovv@orthoscheb.ru
Author's contribution: translation from English, text editing.