

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto322787>

Отдалённые результаты профилактики и лечения перипротезной инфекции в онкоортопедии

А.В. Соколовский¹, В.А. Соколовский¹, Г.Н. Мачак², И.Н. Петухова¹,
А.А. Курильчик³, А.А. Жеравин⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация;

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация;

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Российская Федерация;

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эндопротезирование после резекции костей и суставов является методом выбора лечения пациентов со злокачественными опухолями костей, особенно при благоприятном онкологическом прогнозе. Инфекция ложа эндопротеза и рецидив основного заболевания являются одними из значимых, труднокупируемых осложнений. Развитие перипротезной инфекции влечёт за собой утрату функционального потенциала после окончания лечения этого осложнения, ухудшает онкологический прогноз.

Цель. Изучить и улучшить долгосрочные результаты лечения больных с диагностированной перипротезной инфекцией, перенёсших онкологическое эндопротезирование, разработать профилактический комплекс мер, направленных на снижение перипротезной инфекции.

Материалы и методы. В исследование были включены 1292 пациента с первичными саркомами кости, мягких тканей, метастатическими и доброкачественными опухолями кости, которым с января 1992 по январь 2020 г. было выполнено 1671 первичное и повторное эндопротезирование. В исследовании участвовали 677 (52,4%) мужчин и 615 (47,6%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 10 лет до 81 года. Онкологическое эндопротезирование было проведено 886 (68,6%) пациентам с первичными злокачественными опухолями, 144 (11,1%) — с метастатическим поражением костей и 262 (20,3%) — с доброкачественными новообразованиями. Средний период наблюдения после эндопротезирования различных сегментов кости составил 82,8 мес (0–335,7 мес).

Результаты. Частота перипротезной инфекции за весь период наблюдения при первичном эндопротезировании составила 7,1%, при повторном эндопротезировании — 6,2%. Регресс частоты инфекции эндопротеза при первичном эндопротезировании за период наблюдения составил 83%, при повторном эндопротезировании — 61,5%. Снизить частоту перипротезной инфекции удалось благодаря изменениям в стратегии эндопротезирования. В исследовании при первичном и повторном эндопротезировании выявлено превалирование доли ранних (тип IVA по ISOLS 2013) инфекционных осложнений, составивших 15 и 11,9%, над поздними (тип IVB) — 5 и 4,4% соответственно. После первичного эндопротезирования наиболее часто был верифицирован *Staphylococcus aureus* (38,1%), после повторного — *Staphylococcus epidermidis* (53%). Наиболее часто для лечения перипротезной инфекции использовалось двухэтапное резэндопротезирование: после первичного эндопротезирования — в 58,3% случаев, после повторного — в 65,4%. Разработанный в исследовании превентивный комплекс мер позволил снизить частоту ранней инфекции ложа эндопротеза на 15,3% при первичном эндопротезировании и на 7,1% при повторном.

Заключение. Режим периоперационной антибиотикопрофилактики должен обеспечивать равномерную фармакологическую концентрацию антибактериального препарата в течение всего хода операции и периода времени, сопряжённого с наиболее высоким риском ранней инфекции ложа эндопротеза (продлённый до 5 суток режим антибиотикопрофилактики), что позволяет снизить микробную контаминацию раны до безопасного уровня. Полученные данные свидетельствуют, что основным способом лечения перипротезной инфекции остаётся двухэтапное резэндопротезирование.

Ключевые слова: опухоль кости; саркома; онкоортопедия; онкологическое эндопротезирование; осложнения эндопротезирования; инфекция эндопротеза.

Как цитировать:

Соколовский А.В., Соколовский В.А., Мачак Г.Н., Петухова И.Н., Курильчик А.А., Жеравин А.А. Отдалённые результаты профилактики и лечения перипротезной инфекции в онкоортопедии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2023. Т. 30, № 2. С. 143–159. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto322787>

Рукопись получена: 10.04.2023

Рукопись одобрена: 23.05.2023

Опубликована: 11.08.2023



DOI: <https://doi.org/10.17816/vto322787>

Long-term results of periprosthetic infection prevention and treatment in oncoorthopedics

Anatolii V. Sokolovskii¹, Vladimir A. Sokolovskii¹, Gennadii N. Machak²,
Irina N. Petukhova¹, Alexandr A. Kurilchik³, Alexandr A. Geravin⁴

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation;

² Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation;

³ Tsyba Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russian Federation;

⁴ Meshalkin National Medical Research Center of Oncology, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Endoprosthesis after bone and joint resection is the treatment of choice for patients with malignant bone tumors, especially in case of a favorable oncological prognosis. Endoprosthesis bone site infection and relapse associated with the underlying disease are important complications that are difficult to treat. The development of periprosthetic infection leads to the loss of functional potential after the end of this complication treatment and worsens oncologic prognosis.

AIM: To study and improve the long-term results of treatment in patients with diagnosed periprosthetic infection who underwent oncologic endoprosthesis, to develop a preventive complex of measures aimed at reducing periprosthetic infection.

MATERIAL AND METHODS: The study included 1292 patients with primary bone sarcomas, soft tissue sarcomas, metastatic and benign bone tumors who underwent 1671 primary and recurrent endoprosthetic replacements between January 1992 and January 2020. A total of 677 (52.4%) men and 615 (47.6%) women participated in the study. Patients ranged in age from 10 years to 81 years. Oncologic endoprosthetics were performed in 886 (68.6%) patients with primary malignancies, 144 (11.1%) with metastatic bone lesions, and 262 (20.3%) with benign neoplasms. The mean follow-up period after endoprosthetic replacement with various bone segments was 82.8 months (0–335.7 months).

RESULTS: The incidence of periprosthetic infection during the entire follow-up period in primary endoprosthesis was 7.1%, and in repeat endoprosthesis — 6.2%. The recurrence rate of endoprosthesis infection in primary endoprosthesis during the observation period was 83%, in repeat endoprosthesis — 61.5%. The frequency of periprosthetic infection was reduced by changes in the endoprosthetic strategy. The prevalence of early (type IVA according to ISOLS 2013) infectious complications (15 and 11.9%) over late (type IVB) complications (5 and 4.4%, respectively) in both primary and repeat arthroplasty was higher. *Staphylococcus aureus* was most frequently identified after primary endoprosthetic replacement (38.1%) and *Staphylococcus epidermidis* was most commonly verified after repeat endoprosthetic replacement (53%). Two-stage reendoprosthesis was used most often to treat periprosthetic infection: after primary endoprosthesis — in 58.3% of cases, after repeat endoprosthesis — in 65.4%. The preventive measures developed in the study made it possible to reduce the incidence of the endoprosthesis site early infection by 15.3% in primary endoprosthesis and by 7.1% in repeat endoprosthesis.

CONCLUSION: The perioperative antibiotic prevention regimen should provide a steady antibiotic concentration during the entire course of surgery and the time associated with the highest risk of endoprosthesis site early infection (extended antibiotic treatment up to 5 days), which allows to reduce the wound microbial contamination to a safe level. The findings suggest that two-stage reendoprosthetic replacement remains the main treatment option for periprosthetic infection.

Keywords: bone tumor; sarcoma; onco-orthopedics; oncological endoprosthesis replacement; complications of endoprosthesis replacement; endoprosthesis infection.

To cite this article:

Sokolovskii AV, Sokolovskii VA, Machak GN, Petukhova IN, Kurilchik AA, Geravin AA. Long-term results of periprosthetic infection prevention and treatment in oncoorthopedics. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2023;30(2):143–159. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto322787>

ОБОСНОВАНИЕ

Мировым стандартом лечения пациентов с первичными высокозлокачественными и большей частью метастатических опухолей с поражением костей является комбинированный подход, один из этапов которого представляет собой хирургическое лечение. Эндопротезирование после радикальной резекции костей и суставов является методом выбора лечения пациентов со злокачественными опухолями костей, особенно при благоприятном онкологическом прогнозе. Метод значительно улучшает качество жизни пациентов и может быть выполнен у 85–90% больных. Однако, несмотря на совершенствование онкологических систем эндопротезирования и методик операций, частота послеоперационных осложнений при онкологическом эндопротезировании остаётся высокой и, по данным разных источников, составляет от 5 до 50% [1–3].

Инфекция ложа эндопротеза после онкологического эндопротезирования наряду с рецидивом основного заболевания является одним из наиболее значимых и труднокупируемых осложнений, особенно при первичной терапии пациентов, в период проведения послеоперационного консервативного лечения. Развитие перипротезной инфекции не только влечёт за собой утрату и/или неполное восстановление функционального потенциала после окончания терапии этого осложнения, но и критически сказывается на качестве адьювантного консервативного лечения. Последнее выражается в увеличении интервалов химиотерапии или полной её отмене, что в перспективе повышает риск прогрессирования заболевания.

Частота перипротезной инфекции, по данным разных литературных источников, за последние 10 лет варьирует от 2,5 до 22,3% [1–3], что в большинстве случаев требует выполнения двухэтапного реэндопротезирования с установкой блокирующего сустава спейсера, проведения продолжительного антибактериального лечения. В части случаев в связи с наличием значимого дефекта мягких тканей, исключающего возможность использования пластических технологий, или полирезистентности к антибактериальным препаратам проводится калечащая операция.

Длительное отсутствие опороспособности конечности, функциональной активности мышечного аппарата сустава приводит к развитию атрофии мышц, остеопорозу костей, что негативно сказывается как на функциональности сустава после выполнения II этапа реэндопротезирования, так и на стабильности ножек эндопротеза. По данным Jeys et al., примерно у 20% пациентов с инфекцией ложа эндопротеза последующее хирургическое лечение сопряжено со снижением функционального потенциала конечности либо приводит к ампутации [4].

Цель исследования — изучить и улучшить результаты лечения больных с диагностированной перипротезной инфекцией, перенёвших онкологическое эндопротезирование, разработать профилактический комплекс мер, направленных на снижение перипротезной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Материалом для исследования послужил ретроспективный и проспективный клинический анализ 1292 пациентов с первичными саркомами кости, мягких тканей, метастатическими и доброкачественными опухолями кости, которым с января 1992 по январь 2020 г. выполнена 1671 первичная и ревизионная операция по эндопротезированию различных сегментов кости.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст пациентов от 18 лет до 81 года;
- пациенты со злокачественными и доброкачественными опухолями с поражением различных костных отделов;
- проведение первичного или ревизионного онкологического эндопротезирования;
- инфекция ложа эндопротеза.

Критерии невключения:

- проведение ортопедического эндопротезирования;
- неопухолевые заболевания кости.

Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1992 по январь 2020 г.

Методы оценки целевых показателей

- Рентгенография.
- Компьютерная томография.
- Микробиологическое исследование аспирата ложа эндопротеза.
- Общий анализ крови.
- Биохимия крови (С-реактивный белок, СРБ).
- Определение цитоза аспирата ложа эндопротеза.

Одобрение этическим комитетом

Этическую экспертизу не проводили. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию результатов исследования.

Статистический анализ

Разработанная база данных в виде стандартизированного регистра пациентов после первичного и повторного эндопротезирования была сформирована в формате таблиц Microsoft Office Excel для удобства последующего импортирования в статистические программы. Статистическая обработка материала предусматривала группировку данных, вычисление интенсивных и экстенсивных показателей, определение средней ошибки относительных величин, определение статистически значимой разницы

сравниваемых величин (t), критерия соответствия К. Пирсона (хи-квадрат), коэффициента корреляции.

При выполнении статистической обработки данных сравнивались качественные и количественные показатели в интересующих совокупностях пациентов. Для оценки качественных характеристик вычислялись структурные показатели (доли). Значимость различий структурных показателей в совокупностях определяли на основании критерия хи-квадрат. Для оценки количественных параметров вычисляли описательные статистики: средние, медианы, 25-й и 75-й перцентили; определяли доверительный интервал для среднего значения. Выполнялась проверка распределений количественных переменных на нормальность на основании коэффициентов асимметрии и эксцесса распределения. Все распределения статистически значимо отличались от нормального, в связи с чем сравнение распределений проводили на основании непараметрического U -критерия Манна–Уитни.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью стандартного пакета Statistica 10.0 и профессионального пакета SPSS версии 21 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

На базе клиники общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1992 по январь 2020 г. (в течение 27 лет) накоплен значительный ретроспективный и проспективный клинический материал по выполнению органосохраняющих операций с реконструкцией дефектов кости эндопротезом у пациентов с первичным или метастатическим поражением длинных трубчатых костей.

В исследование включены 1292 пациента с первичными саркомами кости, мягких тканей, метастатическими и доброкачественными опухолями кости, которым с января 1992 по январь 2020 г. была выполнена 1671 первичная и ревизионная операция по эндопротезированию различных сегментов кости.

В общей группе пациентов, перенёвших эндопротезирование, число мужчин и женщин оказалось примерно равным. В исследование включены 677 (52,4%) мужчин и 615 (47,6%) женщин. Возраст пациентов в общей группе варьировал от 10 лет до 81 года. Средний возраст больных составил 34,7 года. Наиболее часто (в 29% случаев) эндопротезирование выполнялось лицам в возрасте от 21 до 30 лет.

Онкологическое эндопротезирование было проведено 886 (68,6%) пациентам с первичными злокачественными опухолями, 144 (11,1%) — с метастатическим поражением длинных трубчатых костей и 262 (20,3%) — с доброкачественными новообразованиями.

Средний период наблюдения после эндопротезирования различных сегментов кости составил 82,8 мес (от 0 до 335,7 мес).

Анализ морфологической структуры заболеваний включённых в исследование лиц, перенёвших эндопротезирование ($n=1292$), выявил превалирование пациентов с первичными злокачественными саркомами с поражением кости. В этой группе наиболее частым диагнозом была остеосаркома, верифицированная у 460 (35,6%) пациентов. Следующим по частоте являлся диагноз «хондросаркома», который был установлен у 170 пациентов (13,2%). Число пациентов, которым было выполнено первичное и/или повторное эндопротезирование, с диагнозами «саркома Юинга» и «недифференцированная плеоморфная саркома» в исследовании было примерно равным и составило 89 (6,9%) и 82 (6,7%) соответственно. Количество пациентов с диагнозом «паростальная остеосаркома» составило 53 (4,1%), с диагнозом «периостальная остеосаркома» — 20 (1,5%). Число пациентов с другими морфологическими типами первичных сарком не превысило 8 человек, доля которых составила менее 1%.

В морфологической структуре метастатических опухолей первичное и/или повторное эндопротезирование наиболее часто выполнялось у пациентов с метастатическим поражением кости при раке почки и раке молочной железы: 93 (7,2%) и 47 (3,6%) соответственно. Количество пациентов с другими метастатическими поражениями костей верхних и нижних конечностей не превысило 4 человек, что составило менее 1%.

В морфологической структуре доброкачественных опухолей с поражением костей верхних и нижних конечностей группа пациентов с диагнозом «гигантоклеточная опухоль» стала единственной статистически значимой для дальнейшего изучения, в неё вошли 253 (19,6%) человека. Количество лиц с другими доброкачественными опухолями кости не превысило 9 человек, что составило менее 1% от общего числа пациентов, включённых в исследование.

Высоко- и умеренно дифференцированные формы сарком кости (G1; 2) отмечались у 22,2% лиц, включённых в исследование, высокоагрессивные формы сарком кости (G3; 4) были верифицированы у большинства пациентов, что составило 77,8%.

Структура осложнений, явившихся причиной повторного онкологического эндопротезирования, в настоящем исследовании была сформирована согласно международной классификации ISOLS 2013.

За 27-летний период инфекция ложа эндопротеза, в том числе бактериальная и грибковая, становилась причиной повторных операций по эндопротезированию в 11,6% случаев (IV тип осложнений по классификации ISOLS 2013). Количество поздних инфекционных осложнений, выявленных через 2 года и более и явившихся причиной повторного эндопротезирования, составило 7,8% (тип IVB), что в 2,1 раза превысило число инфекционно-воспалительных осложнений, выявленных в период до 2 лет и составивших 3,8% (осложнения IVA типа).

Средний период наблюдения после выполнения первичного эндопротезирования составил 82,8 месяца

и варьировал от 0 до 335,7 месяца. Средний период наблюдения после повторного эндопротезирования составил 54,2 месяца и варьировал от 0 до 282,8 месяца.

Наибольшая статистическая репрезентативность выявлена в группе первичного и повторного эндопротезирования после эндопротезирования коленного сустава при резекции бедренной и большеберцовой кости.

Основные результаты исследования

За исследуемый период наблюдения (с 1992 по 2020 г.) общая частота осложнений I–IV типов по ISOLS 2013 оказалась в 1,4 раза выше в группе пациентов после повторного эндопротезирования (38,1%) по сравнению с первичным (26,6%) ($p < 0,05$). Однако регресс этого показателя оказался в 1,3 раза выше в группе пациентов после повторного эндопротезирования по сравнению с первичным.

Частота осложнений IV типа (инфекция эндопротеза) за весь период наблюдения (с 1992 по 2020 г.) при первичном эндопротезировании составила 7,1%, при повторном эндопротезировании — 6,2%. Регресс частоты осложнений IV типа (инфекция эндопротеза) при первичном эндопротезировании за период наблюдения составил 83%, при повторном эндопротезировании — 61,5%.

В связи с отсутствием стандартов проведения антибиотикопрофилактики при выполнении ортопедических операций различного объема в настоящем исследовании определены оптимальные сроки назначения препаратов для снижения риска инфекционных осложнений (тип IV). Сформирована статистически значимая когорта случаев первичного ($n=490$) и повторного ($n=306$) эндопротезирования, не связанного с лечением перипротезной инфекции (I–III типы осложнений), где была прослежена частота ранней инфекции эндопротеза (тип IVA) после операции при различных сроках назначения антибактериальных препаратов.

Сроки назначения антибактериальных препаратов были сгруппированы в зависимости от их статистической информативности для исследования. Частота ранних инфекционных осложнений (тип IVA) в различные сроки приёма препаратов при первичном эндопротезировании составила:

- менее 4 суток — 8,8% (3/34);
- от 4 до 5 суток — 4,0% (11/276);
- от 6 до 9 суток — 6,0% (9/150);
- более 9 суток — 6,7% (2/30).

Частота ранних инфекционных осложнений (тип IVA) в различные сроки приёма препаратов при повторном эндопротезировании составила:

- менее 4 суток — 5,1% (4/78);
- от 5 до 6 суток — 2,6% (4/154);
- от 6 до 9 суток — 3,9% (2/51);
- более 9 суток — 4,3% (1/23).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при проведении первичного и повторного онкологического эндопротезирования различных суставов

профилактическое назначение антибактериальных препаратов в течение 5 суток после операции позволяет обеспечить минимальную частоту ранних инфекционных осложнений (тип IVA), что связано с достижением равномерной концентрации препарата в период времени, наиболее сопряжённый с повышенным риском перипротезной инфекции. Проведение профилактической антибактериальной терапии в сроки менее 4 суток после операции значительно повышает риск развития ранних инфекционных осложнений при онкологическом эндопротезировании (тип IVA). В то же время профилактическая антибактериальная терапия в сроки более 5 суток после операции при отсутствии риска контаминации преимуществ не даёт.

Проведён анализ сегмент-специфичных осложнений IV типа по ISOLS 2013 в статистически значимых группах первичного и повторного эндопротезирования. Выделены сегменты эндопротезирования, в которых осложнения встречаются наиболее часто.

- Ранняя инфекция эндопротеза (тип IVA): первичное эндопротезирование — коленный сустав при резекции проксимального отдела большеберцовой кости — 23,2% случаев; повторное эндопротезирование — коленный сустав при резекции дистального отдела бедренной кости — 17,6% случаев.

Высокая частота ранней перипротезной инфекции при замещении дефекта верхней трети большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава сопряжена с развитием мягкотканых осложнений, что связано с анатомической особенностью этой области, эндопротезирование которой требует выделения кожных лоскутов, проведения мышечной пластики (икроножной мышцей) для укрытия имплантата, в большинстве случаев — перевязки передней большеберцовой артерии и вены. Транспозиция икроножной мышцы при недостаточности питающих её артерий, в том числе при атеросклерозе, приводит в ряде случаев к её ишемии и реже к некрозу. Сходная проблема может вызывать краевой некроз выделенных кожных или кожно-фасциальных лоскутов. Вышеописанные осложнения повышают риск ранней перипротезной инфекции (тип IVA).

- Поздняя инфекция эндопротеза (тип IVB): первичное эндопротезирование — тазобедренный сустав при резекции проксимального отдела бедренной кости — 8,1% случаев; повторное эндопротезирование — тазобедренный сустав при резекции проксимального отдела бедренной кости — 14,3% случаев.

В настоящем исследовании достоверно доказано, что использование полимерной сетки типа Trevira или LARS при первичном и повторном эндопротезировании значительно снижает риск смещения и вывиха шаровидных типов суставов эндопротезов (тип IA). Реконструкция ложа эндопротеза при первичном эндопротезировании полимерной сеткой позволила снизить

частоту этого осложнения на 83,3% (с 10,8 до 1,8%), при повторном эндопротезировании — на 100% (с 27,3 до 0%). Кроме того, было выявлено снижение частоты инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования различных сегментов кости при реконструкции мягкотканых дефектов полимерной сеткой. Регресс частоты ранней инфекции ложа эндопротеза (тип IVA) при использовании полимерной сетки составил 38,6%, поздней инфекции ложа эндопротеза (тип IVB) — 34,2%. Снижение частоты ранней инфекции ложа эндопротеза при использовании полимерной сетки достигается благодаря плотной фиксации мягких тканей к эндопротезу, значимому уменьшению полости вокруг него, что снижает объём накопления послеоперационного экссудата, представленного геморрагическим содержимым, которое является питательной средой при бактериальной колонизации.

В настоящем исследовании после первичного и повторного онкологического эндопротезирования выявлено превалирование доли ранних (тип IVA) инфекционных осложнений, что составило 15 и 11,9% соответственно, над поздними (тип IVB), которые в общей структуре осложнений составили 5 и 4,4% соответственно. Полученная разница результатов ранней и поздней инфекции ложа эндопротеза связана с более высоким риском попадания возбудителей инфекционно-воспалительного процесса во время операции через послеоперационную рану до её эпителизации.

Более высокая частота ранних инфекционных осложнений (тип IVA) после первичного эндопротезирования связана со значительной травматизацией мягких тканей при первичном эндопротезировании, отсутствием сформированного ложа эндопротеза по сравнению с повторным, что повышает риск развития инфекционно-воспалительного процесса. В настоящем исследовании в общей структуре зарегистрированных случаев инфекционно-воспалительного процесса после первичного эндопротезирования наиболее часто был верифицирован *Staphylococcus aureus*, составивший 38,1%, после повторного эндопротезирования — *Staphylococcus epidermidis*, составивший 53%. В когорте первичного эндопротезирования доля инфекций без выявленного возбудителя была высокой и составляла 22,6%, в то время как при повторном эндопротезировании — 5,9%. По данным литературных источников, этот показатель варьирует от 7 до 22% [5–7]. В 85,7% случаев выявить возбудитель перипротезной инфекции не удалось по причине начала антибактериальной терапии по месту жительства до момента выполнения артроцентеза. В остальных случаях диагностика патогена не увенчалась успехом, вероятно, по причине наличия микроорганизма, трудно поддающегося культивированию.

Частота выявления различных бактериальных микроорганизмов после первичного и повторного эндопротезирования представлена на рис. 1.

В настоящем исследовании наилучших результатов лечения инфекции ложа эндопротеза после первичного

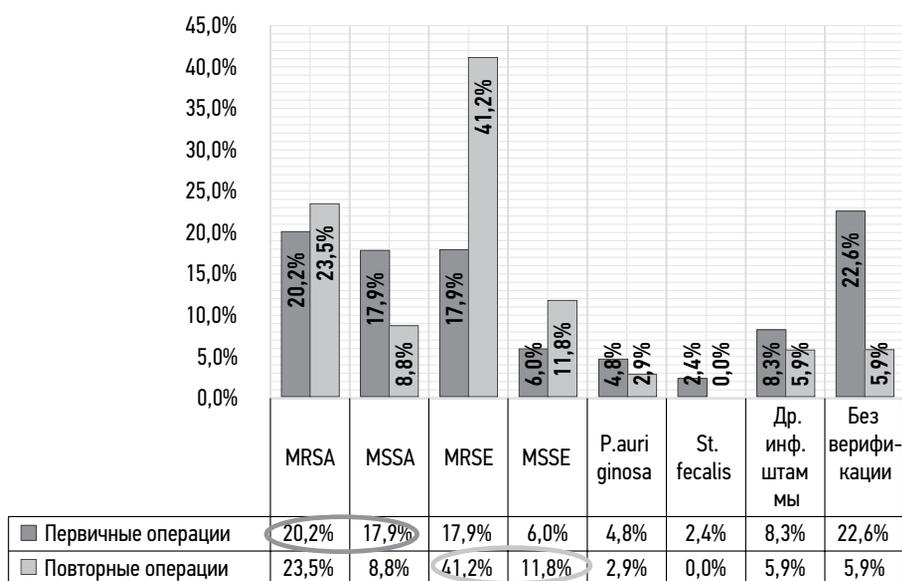


Рис. 1. Структура бактериальных микроорганизмов, выделенных при первичном и повторном эндопротезировании.

Примечание. MRSA — метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, MSSA — метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*, MRSE — метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis*, MSSE — метициллин-чувствительный *Staphylococcus epidermidis*.

Fig. 1. The structure of bacterial microorganisms isolated during primary and repeated arthroplasty.

Note. MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA — methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MRSE — methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MSSE — methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*.

и повторного эндопротезирования удалось достичь при использовании комбинированной стратегии, где хирургический этап сочетался с предоперационной и длительной этиотропной послеоперационной антибактериальной терапией. Наиболее часто для лечения перипротезной инфекции выбиралась стратегия двухэтапного реэндопротезирования: после первичного эндопротезирования — в 58,3% случаев, после повторного эндопротезирования — в 65,4%. При проведении одноэтапного реэндопротезирования отрицательный клинический опыт в виде возобновления инфекционно-воспалительного процесса был получен в 100% случаев как после первичного, так и после повторного эндопротезирования.

Частота возобновления инфекционно-воспалительного процесса после двухэтапного реэндопротезирования в отличие от одноэтапного в группе пациентов после первичного эндопротезирования при наличии верифицированного возбудителя инфекции составила 11,9%, после повторного эндопротезирования — 15,9%.

Консервативное лечение перипротезной инфекции в группе пациентов после первичного эндопротезирования производилось в 11,9% случаев, после повторного эндопротезирования — в 15,4%. Полное купирование инфекционно-воспалительного процесса в группе лиц после первичного эндопротезирования было достигнуто у 3 из 10 пациентов, после повторного эндопротезирования — у 3 из 4. Необходимость проведения калечащих операций — ампутаций/экзартикуляций при инфекции ложа эндопротеза оказалась выше в группе после повторного эндопротезирования.

В настоящем исследовании было доказано, что на первом этапе лечения перипротезной инфекции при предполагаемом сроке инфицирования не более 5–6 суток целесообразно использование консервативного способа лечения, что связано со сроками формирования гликокаликсной биоплёнки на поверхности имплантата. Возможный успех начатого антибактериального лечения

перипротезной инфекции в вышеуказанные сроки после предполагаемого инфицирования исключает хирургический этап в терапии этого осложнения, что позволяет:

- избежать периода инвалидизации при двухэтапном реэндопротезировании, равного примерно 2–3 мес (при использовании статического спейсера);
- снизить операционные риски, возникающие при двухэтапном реэндопротезировании;
- сохранить удовлетворительный функциональный результат;
- сохранить мышечный потенциал, снизить риск развития остеопении/остеопороза.

Тем не менее основным способом лечения инфекционно-воспалительного процесса ложа эндопротеза остаётся двухэтапное реэндопротезирование. Частота использования различных способов лечения перипротезной инфекции представлена на рис. 2.

Снижению частоты перипротезной инфекции способствовали следующие произошедшие за 27-летний период изменения в стратегии первичного и повторного эндопротезирования:

- укрытие кожи области хирургического доступа антимикробной, дезинфицирующей разрезаемой плёнкой с йодоформом;
- перманентная санация ложа эндопротеза растворами антисептиков в течение операции;
- использование полимерной сетки типа Trevira или LARS для реконструкции ложа эндопротеза при удалении значимого массива мягких тканей и продолжительной резекции кости;
- удаление дренажей не позже 3–5 суток после операции;
- при любом эндопротезировании — обязательное использование периоперационного введения антибиотиков (в день операции — за 30–60 минут до кожного разреза, за исключением ванкомицина и фторхинолонов), соблюдение интервала повтор-

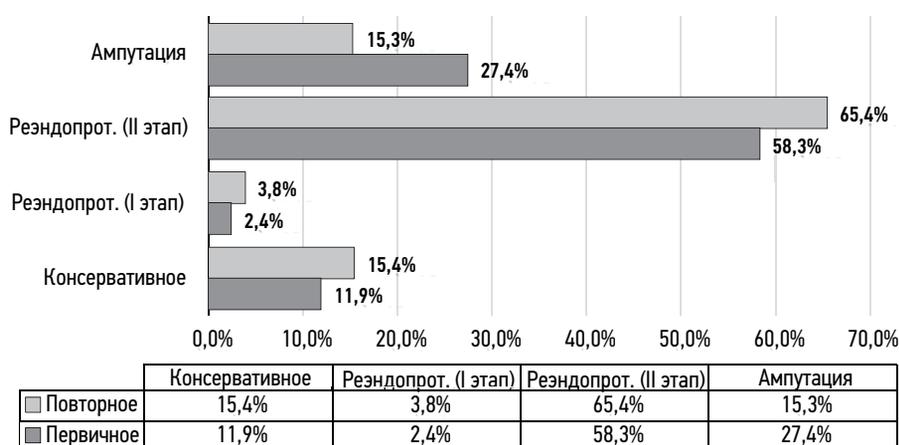


Рис. 2. Использование различных способов лечения перипротезной инфекции.

Fig. 2. Use of various treatment methods of periprosthetic infection.

ного введения антибиотика соответственно периоду его полувыведения;

- при первичном и повторном эндопротезировании, отсутствии очагов инфекции в организме — применение периоперационной антибиотикопрофилактики цефалоспоридами I или II поколения (цефазолин, цефуроксим) в качестве препаратов выбора и фторхинолонами в качестве их альтернативы при наличии аллергии на цефалоспорины; при предполагаемой длительности операции более 6 часов целесообразно за 30 минут до вмешательства вводить цефтриаксон (цефалоспорины III поколения с длительным периодом полувыведения), а при наличии высокого риска контаминации раны метициллин-резистентным стафилококком осуществляется антибиотикопрофилактика ванкомицином;
- длительность антибактериальной профилактики может быть пролонгирована до 5 суток для создания достаточной и равномерной фармакологической концентрации препарата в раннем послеоперационном периоде, сопряжённом с наиболее высоким риском развития ранней инфекции ложа эндопротеза;
- при реэндопротезировании, связанном с перипротезной инфекцией, выбор препарата осуществляется в зависимости от выделенного возбудителя и антибиотикограммы, при его отсутствии — эмпирически с учётом наиболее часто выделяемых возбудителей; введение препаратов может быть начато по лечебной схеме за несколько дней до операции, а в день операции очередное введение препарата должно быть выполнено за 30–60 минут до кожного разреза (кроме препаратов, введение которых начинается за 60–120 минут, — ванкомицин, даптомицин и др.);
- длительность антибактериальной терапии при лечении перипротезной инфекции зависит от выделенного возбудителя, хирургической тактики и составляет при положительном эффекте на используемые препараты не менее 4 недель, в том числе не менее 2 недель парентеральной антибиотикотерапии с последующим переходом на пероральные схемы лечения.

Разработанный в исследовании превентивный комплекс мер, заключающийся в строгом соблюдении стандартизованных профилактических схем антибактериальных препаратов во время и после операции, изменений в хирургической технике, периоперационном ведении пациентов, их информировании о рисках инфекционных осложнений во время адьювантной консервативной терапии и после полного завершения лечения, за 27-летний период позволил снизить частоту ранней инфекции ложа эндопротеза на 15,3% при первичном эндопротезировании и на 7,1% при повторном. За последние 7 лет данный

показатель оказался сходным при первичном и повторном эндопротезировании и составил 2,8 и 2,7% соответственно. Данные представлены на рис. 3.

Частоту поздних инфекционных осложнений за 27-летний период удалось снизить на 3,2% при первичном эндопротезировании и на 8,3% при повторном. Данный показатель за последний семилетний период наблюдения составил 1% после первичного эндопротезирования и 0,8% после повторного. Стоит отметить, что полученные результаты в настоящей работе показывают отсутствие значимого различия средней частоты инфекционных осложнений между первичным и повторным эндопротезированием. Данные представлены на рис. 4.

Ниже приведён клинический пример лечения пациента с перипротезной инфекцией с применением инновационных разработок, полученных в процессе исследования.

Клинический пример

Пациент З., 32 года, с основным диагнозом «остеосаркома дистального отдела левой бедренной кости (T2G3N0M0, IIB ст.)». Состояние после комбинированного лечения в 2014–2015 г. Состояние после двухэтапного реэндопротезирования 26.09.2017 г. Инфекция ложа эндопротеза. Состояние после удаления эндопротеза с замещением дефекта артикуляционным спейсером в 2019 г.

Сопутствующий диагноз: псориаз.

Со слов пациента, впервые симптомы заболевания появились в августе 2014 г. после занятий спортом, когда он отметил появление боли в области левого коленного сустава. В ноябре 2014 г. пациент отметил ограничение движений в левом коленном суставе, увеличение объёма левого бедра. По данным рентгенографии заподозрена опухоль кости.

19.11.2014 г. выполнена трепанобиопсия опухоли. По данным гистологического исследования верифицирован диагноз: остеосаркома G3.

С 08.12.2014 по 17.02.2015 г. проведено 4 курса неoadьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме AP.

12.03.2015 г. выполнена операция — резекция дистального отдела левой бедренной кости с эндопротезированием (рис. 5). Установлен модульный гибридный эндопротез фирмы Stryker (США): бедренная ножка эндопротеза бесцементная, большеберцовая ножка — цементная.

По данным послеоперационного гистологического исследования: остеосаркома бедренной кости, остеобластический вариант, с признаками лечебного патоморфоза IIB степени (80% регрессии опухоли по Huvos).

С 06.04.2015 по 20.08.2015 г. проведено 6 курсов адьювантной ПХТ. Введение препаратов производилось через порт для внутривенных инфузий.

В мае 2015 г. после 2-го адьювантного курса ПХТ отмечены гиперемия кожи и отёк в области порта для внутривенных инфузий. Проведена антибактериальная терапия

Частота поздней (более 2 лет) инфекции ложа эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования за период 27 лет (IVB тип)



Рис. 4. Частота поздней инфекции (IVB тип) ложа эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования.

Fig. 4. The frequency of late periprosthetic infection (IVB type) after primary and revision endoprosthesis replacement.

по месту жительства с положительным эффектом в виде полного купирования симптомов.

В сентябре 2015 г. пациент отметил появление боли в области левого бедра, периодическое повышение температуры до 38 °С, тугоподвижность коленного сустава. В результате лабораторных исследований выявлено повышение СРБ до 150 мг/л.

По данным двукратного микробиологического исследования, проведённого по месту жительства, выявлен метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) (рис. 6).

Проведена этиотропная антибактериальная терапия ванкомицином с положительным эффектом в виде

купирования температуры, снижения СРБ до нормы, отрицательного посева.

17.01.2017 г. пациент обратился повторно с симптомами инфекции ложа эндопротеза. По данным двукратного микробиологического исследования вновь выявлен MRSE.

21.04.2017 г. выполнена операция: удаление эндопротеза левого коленного сустава с замещением дефекта спейсером (1-й этап двухэтапного ревэндопротезирования). Результат микробиологического исследования материала, забранного во время операции (парапротезная жидкость, мягкие ткани ложа эндопротеза, втулка эндопротеза), — MRSE, соответствующий предыдущему эпизоду инфекционно-воспалительного процесса.

Частота ранней (до 2 лет) инфекции ложа эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования за период 27 лет (IVA тип)



Рис. 3. Частота ранней инфекции (IVA тип) ложа эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования.

Fig. 3. The frequency of early periprosthetic infection (IVA type) after primary and revision endoprosthesis replacement.



Рис. 5. Рентгенография после первичного эндопротезирования 2015 г.: *a* — бедренная ножка эндопротеза, прямая проекция; *b* — бедренная ножка эндопротеза, боковая проекция; *c* — большеберцовая ножка эндопротеза, прямая проекция; *d* — большеберцовая ножка эндопротеза, боковая проекция.

Fig. 5. Radiography after primary endoprosthesis in 2015: *a* — femoral stem of the endoprosthesis, frontal projection; *b* — femoral stem of the endoprosthesis, lateral projection; *c* — tibial pedicle of the endoprosthesis, frontal projection; *d* — tibial pedicle of the endoprosthesis, lateral projection.

В послеоперационном периоде проводился постоянный приточно-отточный лаваж ложа спейсера антисептиком «Пронтосан» в течение 5 суток. Проводилась этиотропная антибактериальная терапия: 2 недели — парентеральное введение препаратов на стационарном этапе (ванкомицин в дозе 2 г в сутки), 4 недели — приём таблетированных препаратов (фузидиевая кислота 1,0 г № 3 внутрь, клиндамицин 450 мг № 4 внутрь) на амбулаторном этапе.

Через 2 недели после отмены антибиотиков выполнено 3 повторных забора аспириата ложа спейсера с интервалом около недели. Результат микробиологического

исследования полученного материала: роста микрофлоры нет.

26.09.2017 г. выполнена операция: реэндопротезирование левого коленного сустава (II этап). Установлен модульный эндопротез фирмы Stryker (США).

Антибактериальная терапия проводилась согласно последнему положительному микробиологическому исследованию: 2 недели — парентеральное введение ванкомицина (1 г 2 раза в сутки в/в капельно) на стационарном этапе, 2 недели — приём таблетированных препаратов (линезолид 600 мг № 2 внутрь, рифампицин 450 мг № 2 внутрь) на амбулаторном этапе.

Показатель	Результат
Микроскопия	аморфный детрит

1. Staphylococcus epidermidis MRS 1 · 10⁴ КОЕ/мл

№	Наименование	Ч	№	Наименование	Ч
1	Amox/K Clav	R	10	Levofloxacin	R
2	Amp/Sulbactam	R	11	Linezolid	S
3	Cefazolin	R	12	Moxifloxacin	S
4	Cefoxitin Screen	MRS	13	Oxacillin	R
5	Ciprofloxacin	R	14	Rifampin	S
6	Clindamycin	S	15	Synercid	S
7	Daptomycin	S	16	Tetracycline	R
8	Erythromycin	S	17	Trimeth/Sulfa	S
9	Gentamicin	S	18	Vancomycin	S

Результат микробиологического исследования - Рост есть

Интерпретация результатов

S = чувствительный
 I = промежут. чувствит.
 R = резистентный
 S* = пронозир. чувствительность
 IB = Индуцир бета-лактамазу. Появл. в графе "Чувствительный" у видов произв. бета-лактамазу, возможно они могут становиться резистентными ко всем бета-лактамамным анибиотикам. Рекомендовано наблюдение за пациентами в течении/после лечения

N/R = нет данных
 --- не тестирован
 TFG = Тимидин зависимый штамм
 R* = пронозир. резистентный

EBL? = Подозр. на ESBL, необходимы подтверж. тесты.
 ESBL = Бета лактамаза расшир. спектра действия
 Blac = Бета-лактамаза положит.
 MRS = Метициллин-резистентный стафилаккок

Рис. 6. Микробиологическое исследование аспириата ложа эндопротеза.

Fig. 6. Microbiological examination of the endoprosthesis bed aspirate.

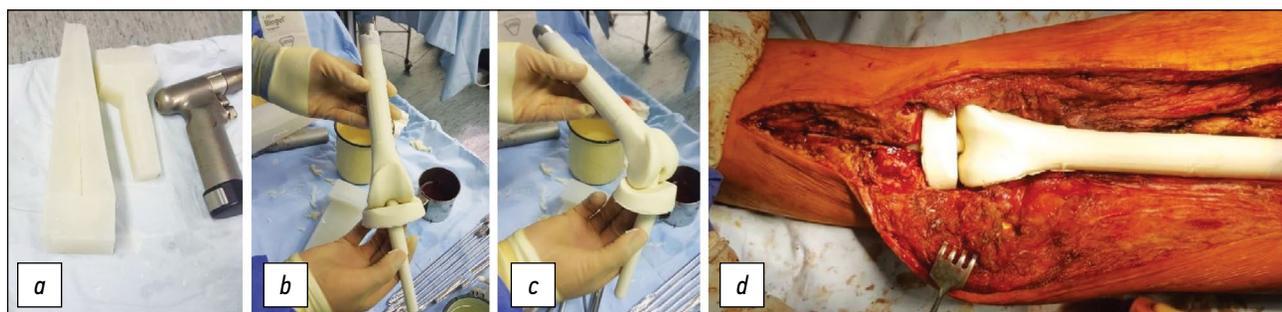


Рис. 7. Этапы изготовления артикуляционного 3D-спейсера: *a* — создание формы для изготовления 3D-спейсера; *b, c* — изготовленный артикуляционный 3D-спейсер коленного сустава; *d* — замещение дефекта после удаления эндопротеза коленного сустава артикуляционным 3D-спейсером.

Fig. 7. Manufacturing stages of articulating 3D spacer: *a* — creating a mold for manufacturing a 3D spacer; *b, c* — fabricated articulatory 3D spacer of the knee joint; *d* — defect replacement after removal of the knee endoprosthesis with an articulatory 3D spacer.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании микробиологического исследования аспирата ложа эндопротеза на госпитальном этапе и по данным изменения СРБ на амбулаторном этапе.

В январе 2019 г. пациент отметил появление болей и нарастание отёка в проекции эндопротеза, увеличение СРБ до 134 мг/л. По данным двукратного микробиологического исследования выявлен MRSE.

Исходя из имевшегося ранее положительного эффекта на фоне терапии ванкомицином, в рамках попытки консервативного лечения перипротезной инфекции пациент эмпирически получал ванкомицин 1 г № 2 в/в, цефоперазон/сульбактам 2 г № 2 в/в (для расширения спектра антимикробной терапии). Отмечен положительный эффект на фоне проводимой терапии в виде снижения СРБ до 30 мг/л, однако полного клинического эффекта лекарственного лечения достичь не удалось (лейкоциты в аспирате $2,9 \times 10^9/\text{л}$).

14.02.2019 г. выполнена операция: удаление эндопротеза левого коленного сустава с замещением дефекта артикуляционным спейсером (рис. 7).

В послеоперационном периоде проводились постоянный приточно-отточный лаваж ложа спейсера антисептиком «Пронтосан» в течение 5 суток, этиотропная антибактериальная терапия в течение 6 недель (2 недели — парентеральное введение тех же препаратов на стационарном этапе, 4 недели — приём таблетированных форм линезолида и рифампицина в тех же дозах на амбулаторном этапе).

Учитывая наличие сопутствующего хронического заболевания с поражением кожных покровов (псориаз), повторяющиеся эпизоды инфекции имплантата с идентичным бактериальным возбудителем и сходной бактериограммой, было принято решение увеличить интервал между этапами двухэтапного реэндопротезирования до 1 года. С целью сохранения функционального потенциала и восстановления качества жизни для замещения дефекта после удаления эндопротеза левого коленного сустава был использован индивидуальный

артикуляционный спейсер. Данная конструкция дала возможность сохранить угол сгибания коленного сустава до 80 градусов и обеспечить полную нагрузку на левую нижнюю конечность через 3 месяца после операции, что позволило отказаться от использования костылей и перейти на применение трости (рис. 8).

Учитывая удобоваримый функциональный результат, позволивший обеспечить качество жизни, сходное с установленным постоянным эндопротезом, пациент через 3 года и 4 месяца обратился для проведения II этапа реэндопротезирования.

В июне 2022 г. выполнен двукратный забор аспирата на микробиологическое исследование. В полученном материале признаков роста микрофлоры не выявлено.

15.06.2022 г. выполнено хирургическое лечение в объёме реэндопротезирования левого коленного сустава (II этап). Установлен модульный цементный эндопротез фирмы Stryker (США) (рис. 9).

Учитывая увеличенный срок между этапами реэндопротезирования, ранее полученный эффект от антибактериальной терапии, пациенту вновь проводилось лечение препаратами ванкомицин 1 г № 2 в/в, цефоперазон/сульбактам 2 г № 2 в/в в течение 2 недель. Микробиологическое исследование материала, забранного во время операции (мягкие ткани ложа спейсера, фрагмент спейсера), роста не выявило.

Эффективность проводимого лечения оценивалась на основании цитоза аспирата ложа эндопротеза на госпитальном этапе, составившего $0,2 \times 10^9/\text{л}$, и СРБ 20 мг/л на момент выписки из стационара. Контроль эффективности проведённого лечения на амбулаторном этапе включал оценку СРБ, который составил на момент последнего контроля, через 3 месяца после операции, 3,1 мг/л.

На момент написания статьи (апрель 2023 г.) признаков прогрессирования заболевания и возобновления инфекционно-воспалительного процесса у пациента не выявлено.



Рис. 8. Функциональный результат через 6 месяцев после замещения дефекта артикуляционным 3D-спейсером коленного сустава.
Fig. 8. Functional result 6 months after the defect was replaced with an articular 3D spacer of the knee joint.

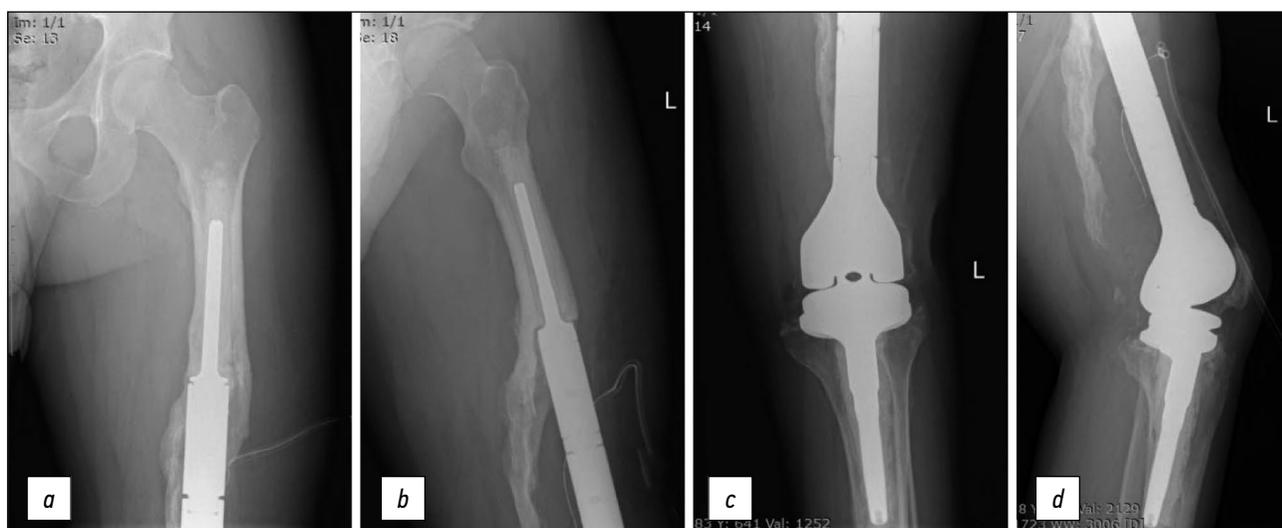


Рис. 9. Рентгенография после II этапа реэндопротезирования коленного сустава (2022 г.): *a* — бедренная ножка эндопротеза, прямая проекция; *b* — бедренная ножка эндопротеза, боковая проекция; *c* — большеберцовая ножка эндопротеза, прямая проекция; *d* — большеберцовая ножка эндопротеза, боковая проекция.

Fig. 9. X-ray after stage II knee revision endoprosthesis (2022): *a* — femoral stem of the endoprosthesis, frontal projection; *b* — femoral stem of the endoprosthesis, lateral projection; *c* — tibial pedicle of the endoprosthesis, frontal projection; *d* — tibial pedicle of the endoprosthesis, lateral projection.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование 40 литературных источников, освещающих различные сегменты эндопротезирования за 49-летний период (1969–2018 г.), показало, что среднее значение частоты осложнений IV типа по ISOLS 2013 составило 10,4% и варьировало от 0% [4, 8] при эндопротезировании диафиза бедренной, плечевой кости и верхней трети плечевой кости до 28,6% ($n=21$) [9] при резекции нижней трети бедренной кости, верхней трети большеберцовой кости.

В 1990–2000-е годы были достигнуты значительные успехи в хирургической технике, разработана периоперационная стратегия снижения инфекционных осложнений,

появились новые группы препаратов, способных скорректировать глубину иммуносупрессии проводимой химиотерапии.

При анализе литературных данных была прослежена динамика средних показателей инфекции ложа эндопротеза в различные временные интервалы.

В интервале с 1972 по 2003 г. средняя частота перипротезной инфекции для всех локализаций составила 16% и варьировала от 1,6% ($n=67$) [10] при эндопротезировании верхней трети бедренной кости до 19,5% ($n=194$) [11] при эндопротезировании верхней трети большеберцовой кости.

При сравнении полученных результатов с результатами более поздних периодов наблюдения — с 2000 по 2014 г. и с 2005 по 2014 г. — выявлено снижение средней частоты осложнений IV типа более чем в 2 раза. Так, за период

наблюдения с 2000 по 2014 г. средняя частота осложнений составила 8,7% и варьировала от 2% в исследовании J. Benevenia et al. ($n=41$) [6] при различных локализациях эндопротезирования до 28,6% в исследовании Holl et al. ($n=21$) [9] при эндопротезировании различных сегментов области коленного сустава. В период наблюдения с 2005 по 2014 г. средняя частота осложнений IV типа составила 6,3% и варьировала от 0% в исследовании Wang et al. ($n=16$) [12] при эндопротезировании верхней трети плечевой кости до 22,1% ($n=69$) в исследовании Kostuj et al. [15] при эндопротезировании различных сегментов верхней и нижней конечностей.

В исследовании Pala et al. ($n=247$) [13], которое охватывало операции по эндопротезированию различных сегментов области коленного сустава, проведённые в течение 7 лет — с 2003 по 2010 г., средняя частота осложнений II типа после первичного эндопротезирования составила 11,4%, после ревизионного эндопротезирования — 4,1%. Средний срок до появления инфекции эндопротеза после повторного эндопротезирования оказался больше, чем после первичного ($p=0,0475$). По данным литературных источников, частота перипротезной инфекции после первичного онкологического эндопротезирования варьировала от 2 до 20%, после повторных операций по поводу осложнений различных типов — от 2 до 43% [13–16].

Учитывая значительный разброс средней частоты перипротезной инфекции в онкоортопедии в различных исследованиях за сходные временные интервалы наблюдения, дополнительно полученные данные были сопоставлены с результатами, отражающими частоту инфекционных осложнений в ортопедии, а также была проведена оценка специфичности частоты осложнения в зависимости от сегмента эндопротезирования. Выявлено, что средняя частота перипротезной инфекции при ортопедическом эндопротезировании различных суставов варьировала от 1 до 7% [17, 18]. Это осложнение занимает первое место в ортопедическом эндопротезировании. Частота возникновения инфекционных осложнений при ортопедическом эндопротезировании коленного сустава, по данным различных исследований, варьировала от 0,9 до 4,0% [18–20], в то время как эндопротезирование тазобедренного сустава было сопряжено с возникновением инфекционных осложнений в 1,1–2,2% случаев [21, 22]. По данным W.Y. Matar et al., от 2,7 до 18% ортопедических эндопротезов подвергаются удалению по причине перипротезной инфекции [23].

Сравнительный анализ частоты возникновения перипротезной инфекции в ортопедии и онкологии в зависимости от сегмента эндопротезирования позволил выявить их прямую корреляцию. Так, средняя частота перипротезной инфекции в исследованных литературных источниках при резекции бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава составила 7%, при резекции бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава — 5,2%, а при эндопротезировании

коленного сустава после резекции костей голени — 15,7%. Высокая частота инфекции в 1980-е и 1990-е годы была связана с отсутствием и нераспространённостью технологии укрытия эндопротеза с использованием медиальной ножки икроножной мышцы, недостаточной фиксацией разгибательного аппарата коленного сустава [13]. В исследовании Myers et al., проведённом на 194 пациентах, была прослежена тенденция снижения частоты перипротезной инфекции в 2 раза — с 31 до 14% при использовании икроножного лоскута [11]. В исследовании Grimer et al. этот показатель снизился с 36 до 12% [24]. В исследовании L.M. Jeys et al. на базе большой группы пациентов, насчитывавшей 1240 человек, проведён структурный анализ частоты перипротезной инфекции в зависимости от сегмента эндопротезирования за продолжительный период времени — от 2 месяцев до 33 лет. Общая частота осложнений IV типа по ISOLS 2013 составила 11% при среднем периоде наблюдения 5,8 года. В этом исследовании прослеживается пропорциональное распределение инфекции в зависимости от сегмента эндопротезирования, что соответствует общей тенденции в онкоортопедии. Частота перипротезной инфекции после резекции большеберцовой и бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава составила 23,1 и 10,3% соответственно, эндопротезирования плечевого сустава после резекции плечевой кости — 1,1%, резекции бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава — 6,7%, диафиза бедра — 0% [4].

Выявлено значительное количественное различие между онкологическим и ортопедическим эндопротезированием. Более высокий риск развития перипротезной инфекции у пациентов после онкологического эндопротезирования связан со следующими факторами:

- длительным временем операции;
- размером металлического имплантата;
- объёмом удаляемых мягких тканей (степень травматизации тканей во время операции);
- иммуносупрессией при проведении периодического адьювантного консервативного лечения [18, 25].

В настоящее время наиболее распространёнными возбудителями перипротезной инфекции являются стафилококки, как коагулазонегативные, так и коагулазопозитивные, встречающиеся в основном в монокультуре либо в комбинации с энтеробактериями, неспорообразующими анаэробами и стрептококками, которые выделяются значительно реже. Кроме того, по данным ПЦР-исследований, среди зарегистрированных патогенов встречаются практически все аэробы, анаэробы, грибы, микобактерии и бруцеллы [26, 27].

Клинический исход лечения зависит от возбудителя перипротезной инфекции. Выбор схемы антибиотикотерапии, использование препаратов с доказанным высоким эффектом ограничен данными о чувствительности

возбудителя к антибактериальным средствам. Наличие этих параметров позволяет значительно облегчить выбор стратегии лечения перипротезной инфекции. Так, в исследовании Schmalzried et al. ретроспективный анализ результатов 3051 случая ортопедического эндопротезирования тазобедренного сустава выявил, что причиной перипротезной инфекции в 38% случаев были грамотрицательные бактерии (*E.coli* и *Pseudomonas* spp.), в 33% — *S.aureus*, в 12% — *S.epidermidis*, в 10% — *Enterococcus* spp. [28]. В исследовании Zajonz et al., включавшем 114 случаев установки онкологических эндопротезов, в спектре инфекционных возбудителей преобладали коагулазонегативные стафилококки (КНС) — 73,5%, в том числе *S.epidermidis* (26,3%), *S.capitis* (5,3%), *S.warneri* (5,3%) и КНС, не идентифицированные до вида (36,6%). Существенно реже встречались *S.aureus* — 15,8%, *P.aeruginosa* — 5,3% и др. [29].

Частота и риск повторного инфицирования также определяют выбранную стратегию при проведении реэндопротезирования, которое может быть одноэтапным и двухэтапным. Исходя из результатов статистического обзора литературных данных, можно констатировать, что частота повторного инфицирования после онкологического одноэтапного реэндопротезирования составила 47% за средний период наблюдения 54 месяца, после двухэтапного реэндопротезирования этот показатель оказался гораздо ниже и составил 28% за средний период наблюдения 28 месяцев.

В исследовании Sigmund et al. ($n=81$) анализ совокупной заболеваемости показал, что частота повторной инфекции при одноэтапном реэндопротезировании через 2 года составила 30%, через 5 лет — 39%, при проведении двухэтапного реэндопротезирования через 2 года после операции перипротезная инфекция возникала в 28% случаев, через 5 лет — в 48% случаев [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный в исследовании превентивный комплекс мер, заключающихся в строгом соблюдении стандартизованных профилактических схем антибактериальных препаратов во время и после операции, изменений в хирургической технике, периоперационном ведении пациентов, их информировании о рисках инфекционных осложнений во время адьювантной консервативной терапии и после полного завершения лечения, за 27-летний период позволил снизить частоту ранней инфекции ложа эндопротеза на 15,3% при первичном эндопротезировании и на 7,1% при повторном.

При этом немаловажным моментом являлось использование продлённой до 5 суток антибиотикопрофилактики, которая позволяет снизить возможную микробную контаминацию раны до безопасного уровня и обеспечить равномерную фармакологическую концентрацию антибактериального препарата в течение всего периода времени,

сопряжённого с наиболее высоким риском ранней инфекции ложа эндопротеза. Полученные результаты консервативного лечения перипротезной инфекции позволяют использовать его как первый этап терапии перипротезной инфекции при предполагаемом сроке инфицирования не более 5–6 суток. Тем не менее основным способом лечения инфекционно-воспалительного процесса остаётся двухэтапное реэндопротезирование.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.В. Соколовский — разработка идеи, концепции, дизайна исследования, обзор материала по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи; В.А. Соколовский — разработка концепции, дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование текста рукописи; Г.Н. Мачак — написание текста рукописи, научное редактирование текста рукописи; И.Н. Петухова, А.А. Курильчик — обзор материала по теме статьи, научное редактирование; А.А. Жеравин — научное редактирование.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию их медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.V. Sokolovsky — idea and concept development, study design, review of material on the topic of the article, collection and processing of material, writing the text of the manuscript; V.A. Sokolovsky — concept development, research design, writing the text of the manuscript, scientific editing of the text of the manuscript; G.N. Machak — writing the manuscript text, scientific editing of the manuscript; I.N. Petukhova, A.A. Kurilchik — material review on the topic of the article, scientific editing; A.A. Geravin — scientific editing.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. The patients gave their written consent for publication of their medical data and images.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pala E., Trovarelli G., Calabro T., Angelini A., Abati C.N., Ruggieri P. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis // *Clin Orthop Relat Res*. 2015. Vol. 473, № 3. P. 891–899. doi: 10.1007/s11999-014-3699-2
2. Benevenia J., Kirchner R., Patterson F., et al. Outcomes of a modular intercalary endoprosthesis as treatment for segmental defects of the femur, tibia, and humerus // *Clin Orthop Relat Res*. 2016. Vol. 474, № 2. P. 539–548. doi: 10.1007/s11999-015-4588-z
3. Henderson E.R., O'Connor M.I., Ruggieri P., Windhager R., Funovics P.T., Gibbons C.L., Guo W., Hornicek F.J., Temple H.T., Letson G.D. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours // *Bone Joint J*. 2014. Vol. 96-B, № 11. P. 1436–1440. doi: 10.1302/0301-620X.96B11.34747
4. Jeys L., Grimer R. The long-term risks of infection and amputation with limb salvage surgery using endoprostheses // *Recent Results Cancer Res*. 2009. № 179. P. 75–84. doi: 10.1007/978-3-540-77960-5_7
5. Berbari E.F., Marculescu C., Sia I., Lahr B.D., Hanssen A.D., Steckelberg J.M., Gullerud R., Osmon D.R. Culture-negative prosthetic joint infection // *Clin Infect Dis*. 2007. Vol. 45, № 9. P. 1113–1119. doi: 10.1086/522184
6. Tan T.L., Kheir M.M., Shohat N., Tan D.D., Kheir M., Chen C., Parvizi J. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection // *JBJS Open Access*. 2018. Vol. 3, № 3. P. e0060. doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00060
7. Huang R., Hu C.C., Adeli B., Mortazavi J., Parvizi J. Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control // *Clin Orthop Relat Res*. 2012. Vol. 470, № 10. P. 2717–2723. doi: 10.1007/s11999-012-2434-0
8. Pala E., Henderson E.R., Calabro T., Angelini A., Abati C.N., Trovarelli G., et al. Survival of current production tumor endoprostheses: Complications, functional results, and a comparative statistical analysis // *J Surg Oncol*. 2013. Vol. 108, № 6. P. 403–408. doi: 10.1002/jso.23414
9. Holl S., Schlomberg A., Gosheger G., Dieckmann R., Streibueger A., Schulz D., Harges J. Distal femur and proximal tibia replacement with megaprosthesis in revision knee arthroplasty: a limb-saving procedure // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012. Vol. 20, № 12. P. 2513–2518. doi: 10.1007/s00167-012-1945-2
10. Finstein J.L., King J.J., Fox E.J., Ogilvie C.M., Lackman R.D. Bipolar Proximal Femoral Replacement Prostheses for Musculoskeletal Neoplasms // *Clinical orthopaedics and related research*. 2007. № 459. P. 66–75. doi: 10.1097/BLO.0b013e31804f5474
11. Myers G.J.C., Abudu A.T., Carter S.R., Tillman R.M., Grimer R.J. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours // *J Bone Joint Surg [Br]*. 2007. Vol. 89-B, № 12. P. 1632–1637. doi: 10.1302/0301-620X.89B12.19481
12. Wang B., Wu Q., Liu J., Yang S., Shao Z. Endoprosthetic reconstruction of the proximal humerus after tumour resection with polypropylene mesh // *International Orthopaedics (SICOT)*. 2015. Vol. 39, № 3. P. 501–506. doi: 10.1007/s00264-014-2597-2
13. Pala E., Trovarelli G., Calabro T., Angelini A., Abati C.N., Ruggieri P. High Infection Rate Outcomes in Long-bone Tumor Surgery with Endoprosthetic Reconstruction in Adults: A Systematic Review // *Clin Orthop Relat Res*. 2013. Vol. 471, № 6. P. 2017–2027. doi: 10.1007/s11999-013-2842-9
14. Gosheger G., Carsten G., Ahrens H., Streibueger A., Winkelmann W., Harges J. Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2006. № 450. P. 164–171. doi: 10.1097/01.bl.0000223978.36831.39
15. Kostuj T., Baums M.H., Schaper K., Meurer A. Midterm Outcome after Mega-Prosthesis Implanted in Patients with Bony Defects in Cases of Revision Compared to Patients with Malignant Tumors // *The Journal of Arthroplasty*. 2015. Vol. 30, Iss. 9. P. 1592–1596. doi: 10.1016/j.arth.2015.04.002
16. Ahlmann E.R., Menendez L.R., Kermani C., Gotha H. Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb // *J Bone Joint Surg Br*. 2006. Vol. 88, № 6. P. 790–795. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17519
17. Illingworth K.D., Mihalko W.M., Parvizi J., Sculco T., McArthur B., el Bitar Y., Saleh K.J. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach: AAOS exhibit selection // *J Bone Joint Surg Am*. 2013. Vol. 95, № 8. P. e50. doi: 10.2106/JBJS.L.00596
18. Allison D.C., Huang E., Ahlmann E.R., Carney S., Wang L., Menendez L.R. Peri-Prosthetic Infection in the Orthopedic Tumor Patient // *JISRF Reconstructive Review*. 2014. Vol. 4, № 3. P. 13–17. doi: 10.15438/rr.4.3.74
19. Adeli B., Parvizi J. Strategies for the prevention of periprosthetic joint infection // *J Bone Joint Surg Br*. 2012. Vol. 94, № 11, Suppl A. P. 42–46. doi: 10.1302/0301-620X.94B11.30833
20. Jämsen E., Huhtala H., Puolakka T., Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases // *J Bone Joint Surg Am*. 2009. Vol. 91, № 1. P. 38–47. doi: 10.2106/JBJS.G.01686
21. Ong K.L., Kurtz S.M., Lau E., Bozic K.J., Berry D.J., Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population // *J Arthroplasty*. 2009. Vol. 24, № 6, Suppl. P. 105–109. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.027
22. Urquhart D.M., Hanna F.S., Brennan S.L., Wluka A.E., Leder K., Cameron P.A., Graves S.E., Cicuttini F.M. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review // *J Arthroplasty*. 2010. Vol. 25, № 8. P. 1216–1222. doi: 10.1016/j.arth.2009.08.011
23. Matar W.Y., Jafari S.M., Restrepo C., Austin M., Purtill J.J., Parvizi J. Preventing infection in total joint arthroplasty // *J Bone Joint Surg Am*. 2010. Vol. 92, Suppl. 2. P. 36–46. doi: 10.2106/JBJS.J.01046
24. Grimer R.J., Aydin B.K., Wafa H., Carter S.R., Jeys L., Abudu A., Parry M. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone // *Bone Joint J*. 2016. Vol. 98-B, № 6. P. 857–864. doi: 10.1302/0301-620X.98B6.37417
25. Sigmund I.K., Gamper J., Weber C., Holinka J., Panotopoulos J., Funovics P.T., Windhager R. Efficacy of different revision procedures for infected megaprotheses in musculoskeletal tumour surgery of the lower limb // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 7. P. e0200304. doi: 10.1371/journal.pone.0200304
26. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Послеоперационные инфекционные осложнения. Москва: Практическая медицина, 2013. С. 113–135.
27. Алиев М.Д., Соколовский В.А., Дмитриева Н.В. Осложнения при эндопротезировании больных с опухолями костей // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2003. Т. 14, № 2–1. С. 35–39.

28. Schmalzried T.P., Amstutz H.C., Au M.K., Dorey F.J. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty: the significance of hematogenous and recurrent infections // *Clin. Orthop.* 1992. № 280. P. 200–207.

29. Zajonz D., Prietzel T., Moche M. Periprosthetic joint infections in modular endoprostheses of the lower extremities: a retrospective observational study in 101 patients // *Patient safety in surgery.* 2016. № 10. P. 6. doi: 10.1186/s13037-016-0095-8

REFERENCES

1. Pala E, Trovarelli G, Calabro T, Angelini A, Abati CN, Ruggieri P. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(3):891–899. doi: 10.1007/s11999-014-3699-2
2. Benevenia J, Kirchner R, Patterson F, et al. Outcomes of a modular intercalary endoprosthesis as treatment for segmental defects of the femur, tibia, and humerus. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(2):539–548. doi: 10.1007/s11999-015-4588-z
3. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, Windhager R, Funovics PT, Gibbons CL, Guo W, Hornicek FJ, Temple HT, Letson GD. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours. *Bone Joint J.* 2014;96-B(11):1436–1440. doi: 10.1302/0301-620X.96B11.34747
4. Jeys L, Grimer R. The long-term risks of infection and amputation with limb salvage surgery using endoprostheses. *Recent Results Cancer Res.* 2009;(179):75–84. doi: 10.1007/978-3-540-77960-5_7
5. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, Gullerud R, Osmon DR. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1113–1119. doi: 10.1086/522184
6. Tan TL, Kheir MM, Shohat N, Tan DD, Kheir M, Chen C, Parvizi J. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection. *JBJS Open Access.* 2018;3(3):e0060. doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00060
7. Huang R, Hu CC, Adeli B, Mortazavi J, Parvizi J. Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2717–2723. doi: 10.1007/s11999-012-2434-0
8. Pala E, Henderson ER, Calabro T, Angelini A, Abati CN, Trovarelli G, et al. Survival of current production tumor endoprostheses: Complications, functional results, and a comparative statistical analysis. *J Surg Oncol.* 2013;108(6):403–408. doi: 10.1002/jso.23414
9. Holl S, Schlomberg A, Gosheger G, Dieckmann R, Streibueger A, Schulz D, Harnes J. Distal femur and proximal tibia replacement with megaprosthesis in revision knee arthroplasty: a limb-saving procedure. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(12):2513–2518. doi: 10.1007/s00167-012-1945-2
10. Finstein JL, King JJ, Fox EJ, Ogilvie CM, Lackman RD. Bipolar Proximal Femoral Replacement Prostheses for Musculoskeletal Neoplasms. *Clinical orthopaedics and related research.* 2007;(459):66–75. doi: 10.1097/BLO.0b013e31804f5474
11. Myers GJC, Abudu AT, Carter SR, Tillman RM, Grimer RJ. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg [Br].* 2007;89-B(12):1632–1637. doi: 10.1302/0301-620X.89B12.19481
12. Wang B, Wu Q, Liu J, Yang S, Shao Z. Endoprosthetic reconstruction of the proximal humerus after tumour resection with polypropylene mesh. *International Orthopaedics (SICOT).* 2015;39(3):501–506. doi: 10.1007/s00264-014-2597-2
13. Pala E, Trovarelli G, Calabro T, Angelini A, Abati CN, Ruggieri P. High Infection Rate Outcomes in Long-bone Tumor Surgery with Endoprosthetic Reconstruction in Adults: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(6):2017–2027. doi: 10.1007/s11999-013-2842-9
14. Gosheger G, Carsten G, Ahrens H, Streibueger A, Winkelmann W, Harnes J. Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2006;(450):164–171. doi: 10.1097/01.blo.0000223978.36831.39
15. Kostuj T, Baums MH, Schaper K, Meurer A. Midterm Outcome after Mega-Prosthesis Implanted in Patients with Bony Defects in Cases of Revision Compared to Patients with Malignant Tumors. *The Journal of Arthroplasty.* 2015;30(9):1592–1596. doi: 10.1016/j.arth.2015.04.002
16. Ahlmann ER, Menendez LR, Kermani C, Gotha H. Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(6):790–795. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17519
17. Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, el Bitar Y, Saleh KJ. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(8):e50. doi: 10.2106/JBJS.L.00596
18. Allison DC, Huang E, Ahlmann ER, Carney S, Wang L, Menendez LR. Peri-Prosthetic Infection in the Orthopedic Tumor Patient. *JISRF Reconstructive Review.* 2014;4(3):13–17. doi: 10.15438/rr.4.3.74
19. Adeli B, Parvizi J. Strategies for the prevention of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(11, Suppl A):42–46. doi: 10.1302/0301-620X.94B11.30833
20. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(1):38–47. doi: 10.2106/JBJS.G.01686
21. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty.* 2009;24(6, Suppl):105–109. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.027
22. Urquhart DM, Hanna FS, Brennan SL, Wluka AE, Leder K, Cameron PA, Graves SE, Cicuttini FM. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty.* 2010;25(8):1216–1222. doi: 10.1016/j.arth.2009.08.011
23. Matar WY, Jafari SM, Restrepo C, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Preventing infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(Suppl 2):36–46. doi: 10.2106/JBJS.J.01046
24. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, Carter SR, Jeys L, Abudu A, Parry M. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Joint J.* 2016;98-B(6):857–864. doi: 10.1302/0301-620X.98B6.37417
25. Sigmund IK, Gamper J, Weber C, Holinka J, Panotopoulos J, Funovics PT, Windhager R. Efficacy of different revision procedures for infected megaprotheses in musculoskeletal tumour surgery of the lower limb. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200304. doi: 10.1371/journal.pone.0200304

26. Dmitrieva NV, Petukhova IN. Postoperative infectious complications. Moscow: Practical Medicine; 2013. 113–135 p. (In Russ).

27. Aliyev MD, Sokolovsky VA, Dmitrieva NV. Complications in endoprosthetics of patients with bone tumors. *Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;14(2–1):35–39. (In Russ).

28. Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, Dorey FJ. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty: the significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin. Orthop*. 1992;(280):200–207.

29. Zajonz D, Prietzel T, Moche M. Periprosthetic joint infections in modular endoprostheses of the lower extremities: a retrospective observational study in 101 patients. *Patient safety in surgery*. 2016;(10):6. doi: 10.1186/s13037-016-0095-8

ОБ АВТОРАХ

* **Соколовский Анатолий Владимирович**, д.м.н.;
адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23;
ORCID: 0000-0002-8181-019X;
eLibrary SPIN: 8261-4838;
e-mail: av2006@mail.ru

Соколовский Владимир Александрович, д.м.н.;
ORCID: 0000-0003-0558-4466;
e-mail: arbat.62@mail.ru

Мачак Геннадий Николаевич, д.м.н.;
ORCID: 0000-0003-1222-5066;
eLibrary SPIN: 4020-1743;
e-mail: machak.gennady@mail.ru

Петухова Ирина Николаевна, д.м.н.;
ORCID: 0000-0003-3077-0447;
eLibrary SPIN: 1265-2875;
e-mail: irinapet@list.ru

Курильчик Александр Александрович, к.м.н.;
ORCID: 0000-0003-2615-078X;
eLibrary SPIN: 1751-0982;
e-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru

Жеравин Александр Александрович, к.м.н.;
ORCID: 0000-0003-3047-4613;
e-mail: av2006@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Anatolii A. Sokolovskii**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 23 Kashirskoe Shosse, 115478, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-8181-019X;
eLibrary SPIN: 8261-4838;
e-mail: av2006@mail.ru

Vladimir A. Sokolovskii, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-0558-4466;
e-mail: arbat.62@mail.ru

Gennady N. Machak, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-1222-5066;
eLibrary SPIN: 4020-1743;
e-mail: machak.gennady@mail.ru

Irina N. Petukhova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-3077-0447;
eLibrary SPIN: 1265-2875;
e-mail: irinapet@list.ru

Alexander A. Kurilchik, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-2615-078X;
eLibrary SPIN: 1751-0982;
e-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru

Alexander A. Zheravin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-3047-4613;
e-mail: av2006@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author