

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto63671>

Патогенетические аспекты асептических параимплантных и парапротезных осложнений в травматологии (обзор литературы)

Н.А. Бархатова¹, А.С. Киселёв², И.С. Киселёв¹, Е.И. Бархатова¹¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия;² Городская клиническая больница № 1, Челябинск, Россия

АННОТАЦИЯ

Применение металлических имплантов и протезирование суставов занимают важное место в современной травматологии и ортопедии. С ростом доли хирургических способов лечения переломов костей и заболеваний суставов отмечается более частое развитие осложнений. Наряду с ранними и поздними раневыми инфекциями выявляются разнообразные ответные изменения тканей в области импланта абактериальной природы. Результаты клинических и экспериментальных исследований в развитии фиброзно-пролиферативных, иммуноаллергических и гранулематозных изменений тканей вокруг имплантов подтверждают важную роль в этих процессах макрофагов, фибробластов, клеток иммунной системы, особенностям патофизиологии которых посвящен данный обзор.

Ключевые слова: параимплантная инфекция; параимплантный фиброз; гранулематоз; гигантские клетки инородных тел; адъюванты.

Как цитировать:

Бархатова Н.А., Киселёв А.С., Киселёв И.С., Бархатова Е.И. Патогенетические аспекты асептических параимплантных и парапротезных осложнений в травматологии (обзор литературы) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2022. Т. 29, № 1. С. 79–86.

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto63671>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto63671>

Pathogenetic aspects of aseptic peri-implant and paraprosthetic complications in traumatology (review)

Natalia A. Barkhatova¹, Anton S. Kiselev², Ivan S. Kiselev¹, Ekaterina I. Barkhatova¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

² City Clinical Hospital N 1, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

The use of metal implants and joint prosthetics occupy an important place in modern traumatology and orthopedics. With the increasing proportion of surgical methods for treating bone fractures and joint diseases, complications develop more frequently. Along with early and late wound infections, there are various response changes in tissues in the area of the implant of an abacterial nature. The results of clinical and experimental studies in the development of fibro-proliferative, immuno-allergic and granulomatous tissue changes around implants determine the important role of macrophages, fibroblasts, cells of the immune system, the peculiarities of the pathophysiology of which this article is devoted to.

Keywords: paraimplant infection; paraimplant fibrosis; granulomatosis; giant cells of foreign bodies; adjuvants.

To cite this article:

Barkhatova NA, Kiselev AS, Kiselev IS, Barkhatova EI. Pathogenetic aspects of aseptic peri-implant and paraprosthetic complications in traumatology (review). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2022;29(1):79–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto63671>

Received: 19.03.2021

Accepted: 07.02.2022

Published: 01.07.2022

Развитие травматологии в XXI веке ориентировано в первую очередь на совершенствование хирургических способов лечения травматических повреждений и воспалительно-дегенеративных изменений суставов. Разнообразные методики металлоостеосинтеза и расширение показаний для протезирования суставов во многом решают задачу надежной стабилизации отломков и максимально ранней активизации больных [1–3]. В этом особую роль играют технические достижения, разработка оригинальных технологий изготовления протезов, совершенствование биоинертных свойств материалов для имплантов [3, 4].

Несмотря на достигнутые успехи, следует признать, что подобные подходы к лечению увеличили до 1,5–12,5% долю осложнений, среди которых послеоперационный остеомиелит, парапротезные инфекции, перимплантные переломы, нестабильность компонентов протеза и ряд других [3, 5]. Лечение этих патологий, как правило, требует точной диагностики причины заболевания, индивидуального подхода и нестандартных тактических решений. Ряд ключевых позиций по ведению больных с перимплантными инфекциями был принят на международной согласительной конференции в 2013 году. В их число входят настойчивый поиск и идентификация возбудителя с назначением адекватной продолжительной антибактериальной терапии, применение хирургической санации очага, одноэтапные и двухэтапные варианты ревизионного протезирования, вопросы предпочтений и клинической эффективности различных видов спейсеров, а также создание условий для применения артродеза [1, 6–9].

Следует признать, что наряду с инфекционными осложнениями использование имплантов и протезов может привести к разнообразным асептическим ответным реакциям и осложнениям. Эти вопросы в большей степени освещены в работах патоморфологов, иммунологов, патофизиологов, а также в публикациях результатов клинических и экспериментальных исследований в рамках различных направлений хирургии, стоматологии, урологии и гинекологии. Отметим, что вопросы диагностики и тактики лечения данного спектра осложнений в настоящее время находятся на стадии исследования и дискуссии, что поддерживает актуальность тематики и определяет направления для научных исследований в этой области.

Цель исследования — провести анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов за последние 5–10 лет, посвященных вопросам этиопатогенеза патофизиологии, патоморфологии и клинических проявлений различных вариантов асептических реакций и осложнений после металлоостеосинтеза и протезирования суставов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде, чем остановиться на абактериальных вариантах реакции тканей на имплантируемые металлоконструкции или протезы суставов, следует отметить, что большинство специалистов, занимающихся лечением травм

и заболеваний опорно-двигательного аппарата, считают основной причиной подавляющего числа осложнений разнообразную бактериальную флору, включающую в равной степени и патогенные штаммы внутригоспитальной инфекции, и условно патогенную флору [10, 11].

В настоящее время частота инфекционных осложнений достигает 1,5–4,7% при протезировании и 5–19% при металлоостеосинтезе. По этой причине при любых воспалительных изменениях тканей в зоне импланта основной задачей клинициста является подтверждение факта наличия микрофлоры с использованием самых современных лабораторных методик (метод полимеразной цепной реакции, газохроматография) и подходов (исследование пунктатов, биоптатов параимплантных тканей, синовиальной жидкости, интраоперационная бактериоскопия и др.) [3–5, 7, 10].

При этом следует уточнить экзогенный или эндогенный характер микрофлоры. Поскольку 42–78% параимплантных осложнений имеют подтвержденный инфекционный характер, для достижения клинического эффекта основным направлением лечения таких больных становится хирургическая и медикаментозная санация всех имеющихся очагов инфекции [11–13].

В то же время для 24–57% клинических случаев, несмотря на наличие признаков вялотекущего воспаления с формированием свищей и вторичные фиброзные изменения параимплантных тканей, не удается доказать их бактериальную этиологию. Причиной этого могут стать биологические особенности возбудителя, низкая инфицирующая доза или трудная культивируемость. В таких условиях диагностический поиск возбудителя может затянуться на неопределенный срок, так и не увенчавшись успехом [1, 14, 15].

Причиной затруднения при диагностике чаще всего оказывается асептический характер параимплантных реакций тканей. В публикациях специалистов фундаментальной и клинической медицины, практикующих вне разделов травматологии и гнойной хирургии, можно встретить множество описаний случаев и закономерностей клеточных и тканевых реакций на современные биодеградируемые и биодegradуемые импланты, среди которых металлические, силиконовые и полимерные сетчатые импланты и компоненты протезов [16, 17].

Среди асептических причин послеоперационного остеомиелита нижней челюсти описаны электрохимические изменения (рост накостных потенциометрических показателей) в тканях после металлоостеосинтеза, которые авторы трактовали как проявления гальваноза [18]. Также в стоматологии описаны местные клеточные аллергические и пролиферативные реакции костей и мягких тканей на компоненты пломбирочного материала, при дентальной имплантации фибринового густка и полимеров из различных химических веществ [19].

В сообщениях патоморфологов и патофизиологов описаны результаты экспериментальных и клинических

исследований особенностей клеточных реакций в ответ на присутствие биодеградируемых и бионедеградируемых сетчатых имплантов и шовных материалов различной химической природы (полигидроскиалканоаты, полипропилен, силикон, полилактиды, полигликолиды). Важно отметить, что в большинстве случаев параимплантные реакции тканей имеют определенную стадийность с угасанием активности макрофагов и активацией фибробластов. Такие реактивные изменения позволяют «изолировать» от иммунной системы организма бионедеградируемые или длительно деградируемые импланты за счет формирования вокруг них фиброзной капсулы. После своеобразной изоляции импланта последующие клеточные и тканевые реакции направлены на лизис или элиминацию импланта путем его отторжения. В зависимости от свойств имплантированных материалов возможно преобладание ответных клеточных реакций иммуноаллергического или воспалительно-пролиферативного типа. Особое внимание в последние годы исследователи уделяют вопросам развития гранулематозных реакций [17, 20, 21].

В этой связи следует упомянуть о синдроме Шонфельда (ASIA синдром — Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants), существование и важность которого были признаны в 2011 году в рамках изучения синдрома Персидского залива и особых вариантов реакции клеток и тканей человека при воздействии иммунных триггеров (адьювантов), поступающих в организм в составе вакцин (гидроксид алюминия, липополсахариды, сквален), в виде имплантов (силикон, минеральные масла) или из окружающей среды (фенол, полистирол, аммиак, полимерные композиты). Основными проявлениями гиперергической реакции иммунной системы при этом синдроме становятся аутоиммунные воспалительные и фиброзные изменения в тканях и органах (нейродегенеративные синдромы, поствакцинальный макрофагальный миофасциальный синдром, силиконоз, олеофиброз, синдром «больных» зданий). Развитие описанных реакций сопровождается активацией тканевых макрофагов, плазматических клеток и фибробластов. Сопутствующий этому рост уровня интерлейкина (IL) 1 β и IL-18 обеспечивает хроническое течение воспалительного процесса, гранулематозные изменения параимплантных тканей и часто становится причиной манифестации аутоиммунных ревматических заболеваний и гранулематозных васкулитов [22].

В наши дни внимание исследователей привлекают вопросы генетической предрасположенности развития той или иной патологии. Так, синдром Шонфельда ассоциируется с носительством HLA-DRB1 или HLA-DRB4. Развитие вялотекущего, хронического послеоперационного остеомиелита чаще отмечают у лиц с генотипом 589C/T, при котором отмечена повышенная экспрессия противовоспалительного IL-4. При этом генотип 589T/T определяет низкую выработку данного цитокина, и для таких людей характерно развитие более острых форм параимплантных

воспалительных реакций и частое присоединение вторичных бактериальных инфекций [22, 23].

Особое внимание следует уделить мнению патоморфологов, иммунологов и цитологов относительно изученных вариантов клеточной трансформации макрофагов в эпителиоидные и многоядерные клетки, которые встречаются при исследовании параимплантных и парапротезных тканей. Хотя многоядерные клетки Пирогова–Ланганса и гигантские клетки инородных тел были описаны в XIX веке, до сих пор остается открытым вопрос об их биологическом значении. По мнению одних исследователей, появление таких клеток макрофагальной природы следует трактовать как проявление несостоятельности иммунного ответа и неспособности организма элиминировать имеющийся биогенный (бактерии, грибы, простейшие) или абиогенный объект (имплант, протез, химический адьювант). Другие исследователи, напротив, считают, что данные клеточные трансформации макрофагов определяют иммунные реакции поддержания «нестерильного» иммунитета при хронических инфекциях или обеспечивают продолжительную многоэтапную реакцию иммунной системы, эндотелия и фибробластов на наличие инородного тела абиогенной природы [24–26].

Пусковым механизмом для многоядерной клеточной трансформации макрофагов считают способность импланта адгезировать на своей поверхности данные клетки. Учитывая невозможность фагоцитоза многократно превышающих размеры клеток металлоконструкций и протезов, макрофаги, прикрепляясь к поверхности данных инородных тел, активно выделяют лизосомальные ферменты в окружающие их ткани. Безусловно, лизис бионедеградируемых имплантов невозможен, и в процессе подобных клеточных реакций макрофаги быстро утрачивают свой лизосомальный аппарат, трансформируясь в эпителиоидную клетку. На данном этапе жизнедеятельности тканевых макрофагов генетически запрограммировано включение процессов аутофагии и апоптоза [24, 27].

Однако не всегда клетки идут по этому пути клеточного цикла, в ряде случаев в них включаются процессы, предупреждающие апоптоз. Как показали исследования, первоначально происходит amitotическое деление ядер с формированием двухядерных макрофагов. При сохранении стимулирующих данный процесс условий (особый цитокиновый профиль регуляции, наличие импланта или инородного тела) макрофаги начинают формировать гигантские многоядерные клетки. Причем механизм их образования включает слияние двухядерной или многоядерной клетки с одноядерными макрофагами, расположенными в этой зоне [25, 28].

Опубликованные результаты исследований данных клеток указывают на их выраженную провоспалительную гуморальную активность, что поддерживает соответствующее воспалению состояние микроциркуляторного русла, повышает уровень тканевой жидкости, активизирует

иммунные клетки, отвечающие за выработку антител класса Е, цитотоксические лимфоцитарные реакции. Формирование групп многоядерных клеток обеспечивает высокую концентрацию лизосомальных ферментов, нередко приводящую к остеолиту, нарушению стабильности в зоне перелома, или определяет асептическое расшатывание компонентов протеза [1, 26, 29].

Наряду с микрососудистыми, иммуноаллергическими и гранулематозно-воспалительными реакциями присутствие эпителиоидных и многоядерных клеток связывают с активностью фибробластов. Ряд исследователей указывает на их стимулирующий эффект, что определяет фиброзно-пролиферативные изменения параимплантных тканей, степень выраженности которых во многом зависит от индивидуальных особенностей организма. Другие авторы отмечают, что в ходе экспериментальных исследований рост числа ядер в клетках Лангханса сопровождалось повышением уровня гамма-интерферона и активацией матриксных металлопротеиназ, которые обеспечивали дезактивацию фибробластов и поддерживали на высоком уровне активности все виды провоспалительных реакций в зоне адьюванта, импланта или бактерий, что было направлено на их элиминацию или биодеградацию [22, 24].

Не исключено, что одновременное присутствие в параимплантных тканях одноядерных эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток необходимо для регуляции фаз хронического воспаления (фиброз тканей и активная элиминация патогена или биодеградация импланта). Описанные клеточные реакции часто совпадают с клинической картиной параимплантных осложнений, при которых умеренно выраженные признаки воспаления (отек, боль, серозные свищи и т. д.) постепенно переходят в стадию своеобразной «ремиссии», которая сопровождается рубцеванием свищей, фиброзным изменением параимплантных тканей, нередко приводя к контрактуре протезированного сустава [1].

Описанные варианты асептических параимплантных реакций могут осложниться вторичным инфицированием. В этой связи особую роль приобретают трансформированные макрофаги, лишенные лизосом. Сохраняя функцию фагоцитоза, эпителиоидные и многоядерные клетки не могут элиминировать флору, и незавершенный фагоцитоз завершает эндоцитобиоз. Находясь внутри макрофагов, микрофлора прекращает свое размножение, не проявляет агрессивных свойств и находится

под «защитой» макрофагальной клетки от внешних воздействий. В этих случаях многоядерные клетки рассматривают как источник «дремлющей» труднодиагностируемой инфекции [28, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика, диагностика и лечение осложнений после металлоостеосинтеза и протезирования суставов являются важными клиническими задачами современной травматологии. Разработанные современные принципы ведения данной категории больных на всех диагностических и лечебных этапах в большей мере ориентируются на инфекционную природу осложнений. Однако наряду с бактериальным фактором после имплантации металлоконструкций или протезов следует помнить о высокой вероятности развития асептических гранулематозно-воспалительных, иммуноаллергических и фиброзно-пролиферативных реакций, направленных на отторжение, биодеградацию или ограничение импланта от окружающих тканей. Знание основ патофизиологии и применение методов исследования клеточных реакций могут помочь в дифференциальной диагностике инфекционных и асептических вариантов осложнений, что позволит оптимизировать тактику лечения и улучшить его результаты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

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).

Author contribution. Thereby, 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.

Источник финансирования. Не указан.

Funding source. Not specified.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ревизионное эндопротезирование коленного сустава / под ред. Д.Дж. Джакофски, Э.К. Хедли. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
2. Венедиктова А.А., Квашнина Д.В., Благоданова А.С. Факторы риска развития парапротезной инфекции по данным систематического обзора // Медицинский альманах. 2018. № 4. С. 133–137. doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-133-137
3. Шимон В.М., Кубаш В.И. Современное состояние проблемы остеомиелита (аналитический обзор литературы) // Травма. 2018. Т. 19, № 4. С. 101–106.
4. Крючков Р.А., Хунафин С.Н. Послеоперационный остеомиелит // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. Т. 5, № 3. С. 119–123.

5. Сакович Н.В., Андреев А.А., Микулич Е.В., и др. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018. Т. 11, № 1. С. 70–79. doi: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-70-79
6. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 4. С. 610–621.
7. Шевченко Г.П. Лечение хронического остеомиелита. В кн.: Мечниковские чтения – 2019: сборник материалов конференции / под ред. А.В. Силина, С.В. Костюкевича. Санкт-Петербург : Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2019. С. 183–184.
8. Согласительная конференция по проблемам перипротезной инфекции 30.07–01.08.2013 // Травматология и ортопедия России. 2013. № 4. С. 108–110.
9. Parikh M.S., Antony S. A comprehensive review of diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures // J Infect Public Health. 2016. Vol. 9, N 5. P. 545–556. doi: 10.1016/j.jiph.2015.12.001
10. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Науменко З.С., и др. Этиология острой перипротезной инфекции суставов и результаты ее хирургического лечения // Гений ортопедии. 2017. Т. 23, № 4. С. 417–422. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-417-422
11. Винклер Т., Трапшус А., Ренц Н., и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2016. Т. 22, № 1. С. 33–45.
12. Zimmerli W. Orthopaedic device-associated infection // Clin Microbiol Infect. 2012. Vol. 18, N 12. С. 1160–1161. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.04011.x
13. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. 2013. Т. 15, № 2. С. 115–123
14. Кимайкина О.В., Батрак Ю., Гольник В.Н., и др. Ретроспективный анализ выявления возбудителей перипротезной инфекции в дооперационных и интраоперационных образцах // Лабораторная служба. 2018. Т. 7, № 3–2. С. 111.
15. Митрофанов В.Н., Гординская Н.А. Фенотип антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции как основа выбора рационального антимикробного лечения // Медицинский альманах. 2017. № 4. С. 72–75.
16. Кузнецова И.В., Майбородин И.В., Шевела А.И., и др. Особенности тканевых реакций при резорбции лизируемых шовных материалов // Морфология. 2013. Т. 144, № 4. С. 53–59.
17. Кузнецова И.В., Майбородин И.В., Шевела А.И., и др. Особенности перифокальных тканевых реакций после имплантации нелизируемых хирургических материалов // Морфология. 2014. Т. 145, № 1. С. 53–59.
18. Тимофеев А.А., Васадзе Н. Накостные потенциометрические показатели при посттравматическом остеомиелите нижней челюсти, развившемся после металлоостеосинтеза // Современная стоматология. 2014. № 3. С. 76.
19. Майбородин И.В., Шевела А.И., Колесников И.С., и др. Гранулематозное воспаление после применения фибрина для дентальной имплантации // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008. Т. 6, № 2. С. 85–89.
20. Майбородин И.В., Шевела А.И., Кузнецова И.В., и др. Тканевые реакции на силиконовые материалы в организме // Архив патологии. 2013. Т. 75, № 4. С. 28–33.
21. Эйзенах И.А., Бакарев М.А., Лапий Г.А., и др. Исследование тканевой реакции стенки влагалища на имплантированные полипропиленовые протезы // Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19, № 2. С. 13–19. doi: 10.24411/2687-0053-2020-10012
22. Раденска-Лоповок С.Г., Волкова П. Аутоиммунный / воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами // Архив патологии. 2018. Т. 80, № 5. С. 56–62. doi: 10.17116/patol20188005156
23. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589С>Т и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 6. С. 889–894. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894
24. Пауков В.С., Коган Е.А. Иммунное гранулематозное воспаление как приспособительная реакция организма // Архив патологии. 2014. Т. 76, № 4. С. 39–44.
25. Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ильин Д.А., и др. Морфофункциональные и фенотипические аспекты формирования многоядерных макрофагов // Успехи современного естествознания. 2008. № 9. С. 87–88.
26. Должиков А.А., Колпаков А.Я., Ярош А.Л., и др. Гигантские клетки инородных тел и тканевые реакции на поверхности имплантатов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 3. С. 86–94. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/15
27. Юхачева Д.В., Першин Д.Е., Ускова Н.Г., и др. Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Т. 18, № 4. С. 99–104. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-99-104
28. Шкурупий В.А., Ильин Д.А., Архипов С.А. Феномен многоядерности – реакция макрофагов на персистенцию в них *M. tuberculosis* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. Т. 11, № 2. С. 218–222.
29. Цискарашвили А.В., Родионова С.С., Миронов С.П., и др. Метаболические нарушения костной ткани у пациентов с переломами длинных костей, осложнённых хроническим остеомиелитом // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 2. С. 149–155. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-149-155
30. Сомова Л.М., Андрюков Б.Г., Дробот Е.И., Ляпун И.Н. Гранулематозное воспаление как фактор, способствующий персистенции патогена при инфекции, вызванной *Yersinia pseudotuberculosis* // Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. Т. 9, № 1. С. 5–10. doi: 10.31088/CEM2020.9.1.5-10

REFERENCES

1. Jacofsky DJ, Hedley AK, editors. *Fundamentals of revision knee arthroplasty*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ).
2. Venediktova AA, Kvashnina DV, Blagonravova AS. Peri-prosthetic infection risk factors according to a systematic review. *Meditsinskii al'manakh*. 2018;(4):133–137. (In Russ). doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-133-137
3. Shimon VM, Kubash VI. Sovremennoe sostoyanie problemy osteomielita (analiticheskii obzor literatury). *Travma*. 2018;19(4):101–106. (In Russ).
4. Kryuchkov RA, Khunafin SN. Postoperative osteomyelitis. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2010;5(3):119–123. (In Russ).
5. Sakovich NV, Andreev AA, Mikulich EV, et al. Sovremennye aspekty etiologii, diagnostiki i lecheniya osteomielita. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2018;11(1):70–79. (In Russ). doi: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-70-79
6. Mironov SP, Tsiskarashvili AV, Gorbatiuk DS. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of contemporary traumatology and orthopedics (literature review). *Genij Ortopedii*. 2019;25(4):610–621. (In Russ).
7. Shevchenko GR. Lechenie khronicheskogo osteomielita. In: Silin AV, Kostyukevich SV, editors. *Mechnikovskie chteniya – 2019: conference proceedings*. St. Petersburg; 2019. P. 183–184. (In Russ).
8. Soglasitel'naya konferentsiya po problemam periproteznoi infektsii Jul 30 – Aug 08, 2013. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2013;(4):108–110. (In Russ).
9. Parikh MS, Antony S. A comprehensive review of diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures. *J Infect Public Health*. 2016;9(5):545–556. doi: 10.1016/j.jiph.2015.12.001
10. Kliushin NM, Ermakov AM, Naumenko ZS, et al. Etiology of acute periprosthetic joint infection and the results of its surgical treatment. *Genij Ortopedii*. 2017;23(4):417–422. (In Russ). doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-417-422
11. Winkler T, Trampuz A, Renz N, et al. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016;22(1):33–45. (In Russ).
12. Zimmerli W. Orthopaedic device-associated infection. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):1160–1161. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.04011.x
13. Bozhkova SA, Tikhilov PM, Krasnova MV. Local antimicrobial resistance profile as a basis for the choice of antimicrobial therapy of staphylococcal prosthetic joint infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya, antimikrobnaya khimioterapiya*. 2013;15(2):115–123. (In Russ).
14. Kimaikina OV, Batrak Yu, Gol'nik VN, et al. Retrospektivnyi analiz vyyavleniya vzbuditelei periproteznoi infektsii v dooperatsionnykh i intraoperatsionnykh obraztsakh. *Laboratornaya sluzhba*. 2018;7(3–2):111. (In Russ).
15. Mitrofanov VN, Gordinskaya NA. Phenotype of antibiotic resistance of periprosthetic infections causative agents as the basis for selection of a reasonable antimicrobial treatment. *Meditsinskii al'manakh*. 2017;(4):72–75. (In Russ).
16. Kuznetsova IV, Maiborodin IV, Shevela AI, et al. Peculiarities of tissue reactions during resorption of biodegradable suture materials. *Morfologiya*. 2013;144(4):53–59. (In Russ).
17. Kuznetsova IV, Maiborodin IV, Shevela AI, et al. Peculiarities of tissue reactions to implantation of non-degradable surgical materials. *Morfologiya*. 2014;145(1):53–59. (In Russ).
18. Timofeev AA, Vasadze N. Nakostnye potentsiometricheskie pokazateli pri posttravmaticheskom osteomielite nizhnei chelyusti, razvivshemsya posle metallosteosinteza. *Sovremennaya stomatologiya*. 2014;(3):76. (In Russ).
19. Maiborodin IV, Shevela AI, Kolesnikov IS, et al. The granulomatous inflammation after use of fibrin preparations for dental implantation. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2008;6(2):85–89. (In Russ).
20. Maiborodin IV, Shevela AI, Kuznetsova IV, et al. Tissue responses to silicone materials in the body. *Arkhiv patologii*. 2013;75(4):28–33. (In Russ).
21. Eizenakh IA, Bakarev MA, Lapii GA, et al. Study of the tissue reaction of the vaginal wall to implanted polypropylene prostheses. *Meditsina v Kuzbasse*. 2020;19(2):13–19. (In Russ). doi: 10.24411/2687-0053-2020-10012
22. Radenska-Lopovok SG, Volkova P. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Arkhiv patologii*. 2018;80(5):56–62. (In Russ). doi: 10.17116/patol20188005156
23. Miromanov AM, Mironova OB, Miromanova NA. IL4-589C>T gene polymorphism and expression of Interleukin-4 in patients with developing chronic traumatic osteomyelitis. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):889–894. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894
24. Paukov VS, Kogan EA. Immune granulomatous inflammation as the body's adaptive response. *Arkhiv patologii*. 2014;76(4):39–44. (In Russ).
25. Arkhipov SA, Shkurupii VA, Il'in DA, et al. Morfofunktsional'nye i fenogeneticheskie aspekty formirovaniya mnogoyadernykh makrofagov. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008;(9):87–88. (In Russ).
26. Dolzhikov AA, Kolpakov AY, Yarosh AL, et al. Giant foreign body cells and tissue reactions on the surface of implants. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and His Health"*. 2017;(3):86–94. (In Russ). doi: 10.21626/vestnik/2017-3/15
27. Yukhacheva DV, Pershin DE, Uskova NG, et al. Granulomatous inflammation in the manifestation of chronic granulomatous disease: a clinical case report. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2019;18(4):99–104. (In Russ). doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-99-104
28. Shkurupii VA, Il'in DA, Arkhipov SA. Polynuclearity phenomenon — macrophage response to M. tuberculosis persistence in macrophages. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017;11(2):218–222. (In Russ).
29. Tsiskarashvili AV, Rodionova SS, Mironov SP, et al. Metabolic bone tissue disorders in patients with long bone fractures complicated by chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii*. 2019;25(2):149–155. (In Russ). doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-149-155
30. Somova LM, Andryukov BG, Drobot EI, Lyapun IN. Granulomatous inflammation as a factor contributing to the persistence of the pathogen associated with Yersinia pseudotuberculosis infection. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2020;9(1):5–10. (In Russ). doi: 10.31088/CEM2020.9.1.5-10

ОБ АВТОРАХ

***Антон Сергеевич Киселёв**, врач — травматолог-ортопед;
адрес: Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16;
e-mail: kiselevtrauma@gmail.com

Наталья Анатольевна Бархатова, д-р мед. наук, профессор,
врач-хирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6069-4433>;
eLibrary SPIN: 5792-8909; e-mail: barhatova.2020@mail.ru

Иван Сергеевич Киселёв, студент;
e-mail: kiselevvano@mail.ru

Екатерина Игоревна Бархатова, студент;
e-mail: barhatova_katya_75@mail.ru

AUTHORS INFO

***Anton S. Kiselev**, traumatologist-orthopedist;
address: 16, Vorovskogo str., 454092, Chelyabinsk, Russia;
e-mail: kiselevtrauma@gmail.com

Natalia A. Barkhatova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor, surgeon;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6069-4433>;
eLibrary SPIN: 5792-8909; e-mail: barhatova.2020@mail.ru

Ivan S. Kiselev, student;
e-mail: kiselevvano@mail.ru

Ekaterina I. Barkhatova, student;
e-mail: barhatova_katya_75@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author