

НОВЫЕ СПЕЙСЕРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТНОЙ ИНФЕКЦИИ

Варфоломеев Д.И.*

DOI: 10.25881/20728255_2023_18_2_85

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь
им. Н.Н. Бурденко», Москва

Резюме. Перипротезная инфекция является одним из наиболее тяжелых осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава.

Цель. Оценить возможность лечения периимпантной инфекции с использованием оригинальных спейсеров тазобедренного сустава в эксперименте.

Материал и методы. Разработаны спейсеры тазобедренного сустава, внутри которых располагаются резервуары с антибиотиками. Выделение лекарственных средств в периимпантное пространство из спейсеров осуществляется хирургом неинвазивно посредством радиосвязи. Проведено экспериментальное исследование в 2 группах сравнения на кроликах (по 10 животных в каждой группе), в котором выполняли моделирование периимпантной инфекции. В основной группе был использован оригинальный спейсер, в контрольной — типовой спейсер из костного цемента. В эксперименте оценивали клинические, физиологические, лабораторные показатели животных, а также проводили гистологические исследования.

Результаты. Заживление ран в основной группе происходило лучше, чем в контрольной. Количество нагноений после установки спейсера в основной группе было у 2 кроликов, в контрольной — у 7 животных. Клинические, физиологические и лабораторные показатели в группах сравнения достоверно не отличались. Гистологические исследования тканей, окружающих спейсеры, также продемонстрировали меньшую степень воспаления в основной группе по сравнению с контрольной.

Заключение. Разработанные спейсеры тазобедренного сустава обеспечивают лечение периимпантной инфекции без применения системной антибиотикотерапии (в эксперименте). Их применение может позволить избежать или снизить количество побочных эффектов антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: периимпантная инфекция, спейсер, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Введение

Эндопротезирование в настоящее время является золотым стандартом лечения патологии тазобедренного сустава. Операция позволяет пациенту избавиться от боли, восстановить функцию конечности и повысить его качество жизни [1]. В последние годы отмечается неуклонный рост как количества первичных, так и ревизионных вмешательств. Это, в свою очередь, приводит к возрастанию числа осложнений. Одним из наиболее тяжелых из них является периимпантная инфекция, частота которой после первичного протезирования составляет 0,25–1%, а после ревизионного — 4–10% [2; 3].

Лечение инфекционных осложнений является длительным, трудным и далеко не всегда успешным. Оно сопряжено со значительными финансовыми затратами учреждений здравоохранения на терапию данной патологии. В ряде случаев, когда санирующие операции являются неэффективными, приходится выполнять двухэтапное ревизионное эндопротезирование с удалением компонентов эндопротеза и установкой спейсера с антибиотиками [4]. Данные имплантаты выполняют ряд функций, они заполняют мертвое пространство,

NEW SPACERS FOR THE TREATMENT OF PERI-IMPLANT INFECTION

Varfolomeev D.I.*

Chief military clinical hospital named after
academic N.N. Burdenko, Moscow

Abstract. Periprosthetic infection is one of the most severe complications of hip arthroplasty.

Goal. To evaluate the possibility of treating peri-implant infection using the original spacers of the hip joint in the experiment.

Material and methods. Hip spacers with antibiotic containers inside them have been developed. The release of drugs into the periimplant space from spacers is carried out by the surgeon non-invasively through radio communication. An experimental study in 2 comparison groups in rabbits (10 animals in each group) was conducted. Peri-implant infection was simulated in the study. The original spacer was used in the main group, a standard bone cement spacer was used in the control group. Clinical, physiological, and laboratory parameters of animals were evaluated in the experiment, and histological studies were also performed.

Results. Wound healing in the main group was better than in the control group. The number of suppurations after the spacer installation in the main group was in 2 rabbits, in the control group — in 7 animals. Clinical, physiological and laboratory parameters did not differ significantly in the comparison groups. Histological studies of the tissues surrounding the spacers also demonstrated a lower degree of inflammation in the main group compared to the control group.

Conclusions. Developed hip spacers provide treatment for peri-implant infection without the use of systemic antibiotic therapy (in an experiment). Their use can avoid or reduce the number of side effects of antibacterial drugs.

Keywords: peri-implant infection, spacer, total hip arthroplasty.

являются локальным депо антибиотиков и сохраняют в определенной степени функцию оперируемого сустава [5; 6]. На втором этапе, после купирования инфекции, осуществляется реэндопротезирование [7; 8]. В послеоперационном периоде пациентам в течение, как правило, нескольких месяцев проводят длительную системную антибактериальную терапию, которая сопряжена с побочными эффектами применяемых препаратов. Короткий период выделения антибиотиков из спейсера приводит к рецидивам инфекционного процесса, что требует решения данной проблемы [9].

Цель — оценка возможности лечения периимпантной инфекции с использованием оригинальных спейсеров тазобедренного сустава в эксперименте.

Материал и методы

Автором были разработаны новые спейсеры тазобедренного сустава, патенты РФ на изобретения № 2663628 от 07.08.2018 г. и № 2680771 от 26.02.2019 г. Данные имплантаты позволяют осуществлять выделение антибиотиков из них самих. Упрощенный демонстрационный образец одного из спейсеров представлен на рисунке 1.

* e-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

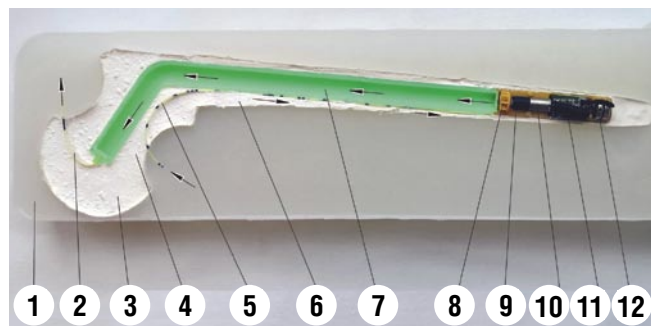


Рис. 1. Модель спейсера в разрезе 1 — силиконовая форма для изготовления спейсера; 2 — отводящая трубка; 3 — головка; 4 — шейка, 5 — приводящая трубка; 6 — ножка; 7 — емкость с лекарственным средством (каркас); 8 — микронасос с крыльчаткой; 9 — корпус, 10 — электродвигатель с редуктором; 11 — приемник радиосигнала; 12 — элементы питания. Стрелками показано направление перемещения лекарственного средства.

Внутри спейсера располагается одна или несколько емкостей с лекарственными средствами. Они же выполняют роль каркаса для обеспечения механической прочности имплантата. С емкостями соединены насос, электродвигатель, приемник радиосигнала и элементы питания. Также в спейсере имеются две силиконовые трубки по которым осуществляется перемещение антибиотика.

Действующий образец имплантата был изготовлен артикулирующим. Формой для него послужил серийно изготавливаемый спейсер тазобедренного сустава фирмы Tescres. Внутренние элементы были произведены с использованием технологии 3D печати из фотополимера. В состав устройства входит электродвигатель с редуктором фирмы Zjnzum, радиоприемник фирмы Anntem, элементы питания типа LR927, рисунок 1. Управление спейсером осуществляется хирургом посредством радиосвязи по команде с передатчика, аналогичного брелку от автомобильной сигнализации.

Для апробирования разработанных имплантатов были проведены экспериментальные исследования на кроликах породы Шиншилла обоих полов в возрасте 1–2 лет, массой 3,0–3,8 кг. Все животные были разделены на две группы — основную и контрольную. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (протокол заседания №256 от 25 мая 2022 г.).

В основную группу вошли 10 кроликов, которым устанавливали упрощенную модель разработанного спейсера тазобедренного сустава. У 10 лабораторных животных контрольной группы использовали спейсер аналогичной формы, изготовленный из костного цемента фирмы Synicem, рисунок 2.

На первом этапе животным в мышечелок бедренной кости устанавливали инфицированный (*Staphylococcus*

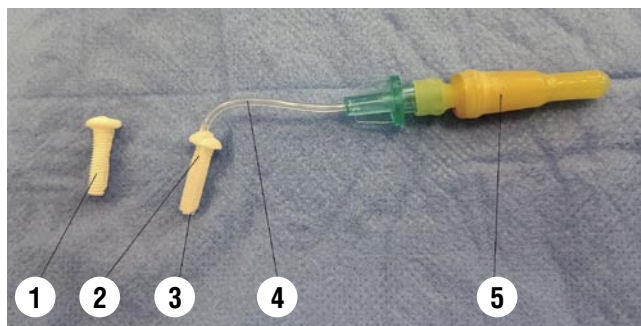


Рис. 2. Спейсеры: 1 — стандартный спейсер; 2 — спейсер с резервуаром для введения лекарственных средств; 3 — отверстие трубки; 4 — гибкая трубка; 5 — резервуар для введения лекарственных средств.

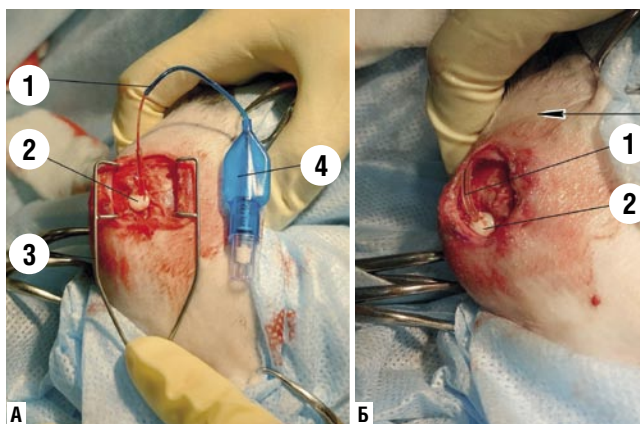


Рис. 3. Установка спейсера: А — этап установки спейсера; Б — этап введения резервуара под кожу. 1 — гибкая трубка; 2 — спейсер; 3 — ранорасширитель; 4 — резервуар для введения лекарственных средств. Стрелкой показана зона на бедре, в которую устанавливали резервуар.

Aureus (subsp. *aureus* ATCC 25923TM, 1×10^8 КОЕ/мл) объемом 1,0 мл имплантат в виде винта диаметром 4 мм и длиной 20 мм, на втором — металлоконструкцию удаляли и вместо нее имплантировали спейсер. В основной группе резервуар с антибиотиком помещали подкожно в область бедра кролика, рисунок 3.

Оперативные вмешательства выполняли под внутривенным обезболиванием: Sol. Ketamini 5% — 2,0 ml, Sol. Sibazoni 0,5% — 2,0 ml, Sol. Droperidoli 0,25% — 2,0 ml.

Кроликам рецензируемых групп проводили антибактериальную терапию Цефазолином из расчета 25 мг на кг массы тела, Ванкомицином из расчета 10 мг на кг массы тела. Лабораторным животным из контрольной группы антибиотик вводили 2 раза в сутки внутримышечно. Кроликам из основной группы инъекцию лекарственных средств осуществляли в резервуар для антибиотика транскутанно также 2 раза в сутки.

Лабораторным животным выполняли ряд исследований. Контрольную рентгенографию делали на следующие сутки после оперативного вмешательства для оценки

положения эндопротезов и спейсеров в случаях, если были сомнения в корректности их установки. Животным ежедневно осуществляли измерение ректальной температуры. Оценивали активность кроликов, стул, массу, аппетит, наличие отека в зоне операции. Срок наблюдения за животными составил 14 суток.

Гистологическое исследование проводили на 10–12 сутки после ревизионной операции. Для этого использовали фрагменты рубцовой и мышечной тканей, окружающих спейсер. Материал помещали в раствор Формалина. Окраску препаратов осуществляли Гематоксилином и Эозином.

Расчет средних значений и стандартного отклонения ($M \pm m$) проводили в программе SPSS Statistics v.26. Сравнение средних величин в группах с нормальным распределением и одинаковой дисперсией осуществляли с использованием T — критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

В обеих группах в течение 3 суток после заражения у кроликов развивалась клиническая картина периимплантной инфекции. У всех животных повышалась температура, снижалась активность и аппетит. В области операции были отмечены местные признаки воспаления в виде отека и гнойных выделений из раны.

До начала исследования средняя температура лабораторных животных составляла $39,3 \pm 0,15$ °C. На вторые сутки исследования температура повышалась до $40,2 \pm 0,45$ °C, что являлось реакцией на введение инфекционного агента в организм животного. В дальнейшем в процессе лечения отмечалось постепенное снижение температуры, представленное на диаграмме 1.

Достоверных отличий средних значений температур в группах сравнения, измеренных на 3, 6, 10, 14, 17 сутки исследования выявлено не было ($p = 0,131 \dots 0,962$).

Масса лабораторных животных в основной группе до начала исследования составила 3386 ± 263 г, в контрольной — 3301 ± 213 г. После установки инфицированного имплантата в обеих группах было отмечено уменьшение массы тела кроликов. К 8 суткам её потеря составила в основной группе 491 ± 149 г, в контрольной — 511 ± 119 г. В дальнейшем отмечалось постепенное увеличение массы тела кроликов, однако, до первоначальных значений она не восстанавливалась.

Активность животных обеих групп на протяжении исследования была снижена и постепенно восстанавливалась в ходе лечения. Аппетит у животных снижался после инфицирования и улучшался на фоне проводимой антибактериальной терапии.

В основной группе после установки спейсеров раны заживали преимущественно без нагноения. Из 10 животных гнойное отделяемое из зоны операции было отмечено у 2 кроликов, что потребовало вскрытия и санации раны. В контрольной группе у 7 животных были отмечены гнойные выделения из раны. Из них у 4 животных было выполнено вскрытие и промывание ран.



Диаграмма 1. Динамика изменения температуры лабораторных животных.

Среднее количество лейкоцитов у кроликов в основной группе составляло $8,2 \pm 1,4 \times 10^9$ /л, в контрольной — $8,2 \pm 1,8 \times 10^9$ /л. После заражения было отмечено повышение уровня лейкоцитов к моменту проведения ревизионной операции. Далее количество лейкоцитов в обеих группах также увеличивалось до 10 суток (7 суток после установки спейсера) до $11 \dots 12 \times 10^9$ /л, что, вероятно, было обусловлено выполнением второй операции. К 14 суткам после ревизионного вмешательства уровень лейкоцитов в обеих группах снизился, что было обусловлено частичным купированием инфекционного процесса. Однако, полученные значения все равно были выше, чем значения до начала исследования. При этом достоверных отличий средних значений на 3, 10, 17 сутки между группами сравнения по количеству лейкоцитов не было ($p = 0,88$; $p = 0,69$; $p = 0,89$, соответственно).

Гистологическая картина фрагментов рубцовой ткани, взятой из зоны, расположенной рядом со спейсером, представлена на рисунке 4.

На рисунке 4 а) представлен фрагмент фиброзной ткани с очаговой умеренно выраженной лимфо-лейкоцитарной воспалительной инфильтрацией, фокусами некроза и валом грануляционной ткани с полнокровными сосудами, окружающими некротические структуры с лейкоцитарной инфильтрацией.

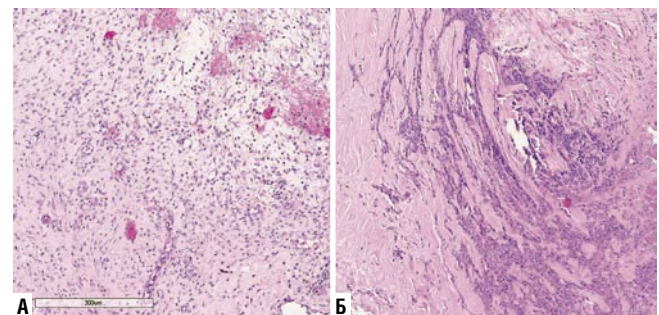


Рис. 4. Гистологическая картина фрагмента рубцовой ткани из области сустава. Окраска Гематоксилин и Эозин, увеличение 50х, 10-е сутки после начала лечения: А — основная группа, кролик №8, Б — контрольная группа, кролик №9.

На рисунке 4 б) представлен фрагмент фиброзной ткани с гиалинозом и обширными участками некроза с инфильтрацией из гранулоцитов (нейтрофилов и эозинофилов), лимфоцитов и плазмоцитов.

Гистологические исследования выполнялись парно. Двум кроликам, одновременно зараженным и прооперированным в одни и те же дни, на 10–12 сутки выполняли забор материала. После его обработки проводили оценку степени воспаления. Из 20 исследований в 8 парных случаях в основной группе была отмечена более низкая степень воспаления, чем в контрольной. В 2 случаях степень воспаления была примерно одинаковой.

Обсуждение результатов

В настоящее время разработано большое количество различных спейсеров тазобедренного сустава. Одной из основных проблем, существующих на сегодняшний день, является проблема выделения лекарственных средств из спейсера в периимплантальное пространство. По данным Klinder A. и соавт. высвобождение из костного цемента антибиотика в бактерицидной концентрации происходит только в первые 24 часа после его установки [10]. При этом из спейсера выделяется не более 15% находящегося в нем антимикробного препарата [11].

К антимикробным препаратам, которые добавляют в полиметилметакрилат, предъявляются определенные требования. Они должны быть термостабильными, т.е. не разрушаться в процессе нагревания во время полимеризации костного цемента, обладать широким спектром антибактериальной активности, не изменять прочностные характеристики полученного имплантата. Все это значительно ограничивает спектр антибиотиков, которые могут быть добавлены в спейсер [12].

Одним из вариантов повышения количества выделяемых антибактериальных препаратов из спейсера, является увеличение их площади. Для этих целей могут быть использованы имплантаты с различными отверстиями, каналами, выступами, увеличивающие площадь поверхности самого имплантата [13; 14].

По данным экспериментальных исследований, возможно увеличить количество антимикробных средств в ране при помощи гелей с антибиотиками, которые вводят в периимплантальное пространство [15].

В разработанных спейсерах, в отличие от типовых, имеется внутренний резервуар, в который можно ввести перед установкой любой антибактериальный препарат. Заполнение емкости осуществляется после изготовления самого имплантата, что снимает все требования к антибиотикам, которые предъявляются при их смешивании с костным цементом. В разработанных спейсерах возможно использование не только антибиотиков, но и бактериофагов, антисептиков.

Простое управление механизмом подачи лекарственных средств в рану позволяет неинвазивно регулировать концентрацию их в периимплантальном пространстве. Разработанные спейсеры обеспечивают постоянную концентрацию антибиотиков в ране.

Наличие нескольких резервуаров в имплантате позволяет вводить в приимплантальное пространство различные антибиотики, причем осуществлять это как одновременно, так и последовательно. После полного выделения лекарственных средств из резервуара в рану, возможен переход на системную антибактериальную терапию. Одним из вариантов дальнейшего лечения пациентов является дозаправка спейсера путем пункции сустава и введения посредством иглы в емкость спейсера новой порции антибиотиков.

Заключение

Проведенное экспериментальное исследование, в котором было смоделировано лечение периимплантальной инфекции, продемонстрировало возможность купирования инфекционного процесса без применения системной антибактериальной терапии, что может позволить избежать или снизить побочные эффекты длительного применения лекарственных средств.

Разработанные спейсеры не исключают возможности добавления в костный цемент антибиотиков, использования гелей, а также любых других способов увеличения количества антибиотиков в ране. Предложенные имплантаты являются дополнительным инструментом в руках травматологов-ортопедов в борьбе с одним из самых тяжелых осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов (The author declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Николенко В.К., Буряченко Б.П., Давыдов Д.В. и др. Эндопротезирование при ранениях, повреждениях и заболеваниях тазобедренного сустава: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2009. — С.134-135. [Nikolenko VK, Buryachenko BP, Davydov DV, et al. Endoprosthetics for wounds, injuries and diseases of the hip joint: A guide for physicians. M.: Medicina, 2009: 134-135. (In Russ.)]
2. Мурыйлев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., и др. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. — 2018. — Т.24. — №4. — С.95-104. [Murylev VYu, Kukovenko GA, Elizarov PM, et al. The first-Stage Treatment algorithm for deep Infected Total Hip arthroplasty. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018; 24(4): 95-104. (In Russ.)]
3. Mederake M, Hofmann UK, Fink B. New Technique for Custom-Made Spacers in Septic Two-Stage Revision of Total Hip Arthroplasties. *Antibiotics*, 2021; 10:1073. doi: 10.3390/antibiotics10091073.
4. Yang FS, Lu YD, Wu CT, et al. Mechanical failure of articulating polymethylmethacrylate (PMMA) spacers in two-stage revision hip arthroplasty: the risk factors and the impact on interim function. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019; 20: 372.
5. Jones CW, Selemon N, Nocon A, et al. The influence of spacer design on the rate of complications in two-stage revision hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2019; 34: 1201-1206.
6. Li C, Renz N, Trampuz A, et al. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *International Orthopaedics*. 2020; 44: 3-14.
7. Горбатов Р.О., Благонравова А.С., Митрофанов В.Н., и др. Индивидуальные гибридные эндопротезы для ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с перипротезной инфекцией // Современные методы диагностики и лечения. — 2021. — Т.2.

- №67. — С.50-57. [Gorbatov RO, Blagonravova AS, Mitrofanov VN. et al. Individual hybrid implants for revision hip replacement in patients with periprosthetic infection. *Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya*. 2021; 2(67): 50-57. (In Russ.)]
8. Тряпичников А.С., Камшилов Б.В., Колотыгин Д.А. и др. Результаты двухэтапного эндопротезирования у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (ретроспективное когортное исследование) // *Гений ортопедии*. — 2022. — Т.28. — №2. — С.173-178. [Outcomes of two-stage revision arthroplasty in the treatment of patients with periprosthetic hip infection (retrospective cohort study). *GenijOrtopedii*. 2022; 28(2): 173-178. (In Russ.)]
 9. Линник С.А., Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г., и др. Выбор спейсера на первом этапе лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава // *Гений ортопедии*. — 2021. — Т.27. — №5. — С.548-554. [Linnik SA, Afinogenov GE, Afinogenova AG, et al. The choice of a spacer at the first stage of treatment for late deep periprosthetic hip joint infection. *GenijOrtopedii*. 2021; 27(5): 548-554. (In Russ.)]
 10. Klinder A, Zaatreh S, Ellenrieder M, et al. Antibiotics release from cement spacers used for two-stage treatment of implant-associated infections after total joint arthroplasty. *J Biomed Mater Res Part B*. 2019; 107B: 1587-1597.
 11. Belt H, Neut D, Schenk W, et al. Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Acta Orthop Scand*. 2000; 71(6): 625-629.
 12. Ravva A, Bruzzone M, Cottino U, et al. Hip spacers in two-stage revision for periprosthetic joint infection: a review of literature. *Joints*. 2019; (2): 56-63.
 13. Патент РФ на изобретение №2017127378. Бюл. №4. Ахтямов И.Ф. Тотальный спейсер тазобедренного сустава. [Patent RUS №2017127378. Вул. №4. Akhtyamov I.F. Total hip spacer. (In Russ.)]
 14. Патент РФ на изобретение №2011117694/14. Бюл. №32. Резник Л.Б. Артикулирующий спейсер тазобедренного сустава с метадиафизарной фиксацией. [Patent RUS №2011117694/14. Вул. №32. Reznik LB. Articulating hip spacer with methadiaphyseal fixation. (In Russ.)]
 15. Легонькова О.А., Оганисян А.С., Стаффорд В.В. и др. Экспериментальное исследование возможности применения полимерного геля как локального депо антимикробных препаратов // *Политравма*. — 2022. — №3. — С.67-73. [Legonkova OA, Ogannisyan AS, Stafford VV, et al. Experimental study of possibility of using polymer gel as local depot for antimicrobial drugs. *Polytrauma*, 2022; 3: 67-73. (In Russ.)]